

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INTOXICATION FLUORÉE

TOXICITÉ DES SELS DE FLUOR - FLUOROSSES PROVOQUÉES

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

Professeur PERRIN (1935-1936)

Professeur SIMONIN (1936-1938)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 2 Juillet 1938

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

ANDRÉ PIERRON

Né le 22 Juillet 1913, à Charleville (Ardennes)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. SIMONIN, professeur. . .	Président
		PERRIN, professeur. . .	Juges
		DROUET, agrégé . . .	
		KISSEL, agrégé	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY-LAXOU

Imprimerie A. TOLLARD, 2 et 4, Rue de Maréville

1938

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INTOXICATION FLUORÉE

TOXICITÉ DES SELS DE FLUOR - FLUOROSES PROVOQUÉES

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE

Professeur PERRIN (1935-1936)

Professeur SIMONIN (1936-1938)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 2 Juillet 1938

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

ANDRÉ PIERRON

Né le 22 Juillet 1913, à Charleville (Ardennes)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. SIMONIN, professeur. . . *Président*

PERRIN, professeur. . . }

DROUET, agrégé . . . } *Juges*

KISSEL, agrégé . . . }

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY-LAXOU

Imprimerie A. TOLLARD, 2 et 4, Rue de Maréville

1938

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, C I .

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, I ; WEISS, O I .

BOUIN, O I ; ANCEL, I ; GARNIER, I .

MACÉ, I ; P. PARISOT, O I ; DUFOUR, I .

HOCHE, O I ; FRÉLICH, I ; LAMBERT, I .

Professeurs :

Clinique des malad. syphilit. et cutanées	M. L. SPILLMANN, C I .
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHHNSHOLZ, O I .
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, I .
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O I .
Histologie	M. R. COLLIN, I .
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O I .
Clinique médicale	M. L. RICHON, I .
Chimie médicale	M. H. ROBERT, I .
Clinique médicale	M. M. PERRIN, I .
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C I .
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, I .
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, I .
Physiologie	M. SANTENOISE, I ; I ; A .
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, I .
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE, I .
Thérapeutique	M. SIMONIN, I .
Clinique gynécologique	M. BINET, I .
Pathologie chirurgicale	M. M. BARTHÉLEMY, I .
Anatomie pathologique	M. WATRIN, I .
Hydrologie	M. L. MERKLEN, I professeur.
Professeur sans chaire	M. L. JOB, I .

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses	{ M. ABEL, I , agrégé.
Pathologie générale	{ M. P. SIMONIN I prof.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I agrégé.
Thérapeutique chir. et technique opérat.	M. A. BINET, I professeur.
Clinique des maladies contagieuses	M. GUILLEMIN, A agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, I professeur.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN, I professeur.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, I prof.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, I ch. du c., ag. lib.
Obstétrique	M. JOB, I prof. sans chaire.
Clinique et propédeutique chirurgicale	M. VERMELIN, I agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. CHALNOT, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. KISSEL, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, I agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, I agrégé.
Éducation physique (1)	M. HAMEL, docteur.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, I professeur.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

Agrégés en exercice :

MM. FLORENTIN, A
BODART.
CHALNOT.
WOLFF, A .

MM. MELNOTTE, O
MUTEL, I
VERMELIN, A .

MM. GUILLEMIN, A
ABEL, A
DROUET, A
KISSEL.

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, I ; S. RÉMY, I ; BUSQUET, I .

LAMY, I
M. E. TRIBOLET, I Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A la mémoire de GASTON MICHEL,
Professeur de Clinique Chirurgicale.

Je l'aimais profondément. Tous ses élèves et tous ses collaborateurs l'aimaient. Sa modestie, jointe à une intelligence particulièrement réceptive, en faisait pour nous un second père, à qui nous pouvions confier nos espoirs, nos secrets, ou dire nos déceptions et nos ennuis. Son expérience médicale et de terribles épreuves, de celles que la vie réserve aux bons pour les rendre meilleurs, n'avaient pas altéré sa bonhomie. Il aimait ses malades et c'est à lui que nous devons de les aimer. Il nous aimait, nous, les jeunes, plus que tout. Jamais dans sa vie on n'a pu trouver l'ombre d'une tache et si la plupart de ses élèves ne deviennent pas, dans leur pratique médicale, de lamentables trafiquants d'illusions, c'est qu'ils se souviendront d'un « Grand Patron » loyal, honnête et désintéressé, qui a compris leurs vingt ans.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Mort pour la France le 17 octobre 1914.

A MA MÈRE

Sa vie fut et reste pour nous un
exemple de courage aimable et de
volonté souriante.

A MON JEUNE FRÈRE

Docteur en Droit,
Licencié ès sciences,
Prix de Conservatoire,
Interne suppléant des Hôpitaux
Psychiatriques.

A CEUX QUE J'AIME

A mon Ami, le Docteur RAYMOND JOLAS

Sans lui, je ne serais plus.

A mes Amis

les Docteurs JEAN ESCAL et PAUL BERTRAND

A mes Camarades.

A ceux qui m'ont soutenu :

Professeur POL BOUIN, de Strasbourg

Professeur EMILE SERGENT, de Paris

Docteur GOLDEMBERG, de Buenos-Aires

A ceux que j'aime sans les connaître :

Professeur LERICHE, de Strasbourg

Docteur ALEXIS CARREL

A ceux qui m'ont empêché de travailler

Je saurai attendre.

A mon Président de Thèse :

M. le Professeur PIERRE SIMONIN,
Professeur de Thérapeutique
Médecin de l'Hôpital Villemin

A mes Juges :

M. le Professeur MAURICE PERRIN
Professeur de Clinique Médicale,
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur Agrégé DROUET
Chargé du Cours de Médecine Expérimentale

M. le Professeur Agrégé KISSEL
Chargé du Cours de Clinique Propédeutique Médicale

INTRODUCTION ET PLAN

Ce travail comprend deux parties :

La première traitera de la toxicité brute des dérivés du fluor qui n'a guère qu'un intérêt expérimental, les cas d'empoisonnement aigu par les sels de fluor étant très rares en pathologie humaine :

La deuxième traitera des intoxications chroniques dues à quelques-uns des sels dont la toxicité brute a été étudiée. Elle présente une importance plus grande, car il existe une fluorose humaine due à l'ingestion prolongée d'eaux de boisson contenant du fluorure de calcium en quantité suffisante pour déterminer des lésions osseuses et dentaires.

Voici le plan de ce travail :

PREMIÈRE PARTIE. -- Toxicité brute des dérivés du fluor.

DIVISION I : *Détermination des doses mortelles.*

Chapitre I : Règne végétal.

Chapitre II : Paramécie.

Chapitre III : Animaux à sang froid.

Chapitre IV : Animaux à sang chaud.

DIVISION II : *Etude des variations de la toxicité de FNa chez le Cobaye.*

Chapitre I : Variations dues aux conditions physiologiques.

Chapitre II : Variations dues à certaines conditions pathologiques.

Chapitre III : Variations inhérentes au mode d'intoxication.

Chapitre IV : Intoxications progressives.

Chapitre V : Phénomène d'accoutumance.

Vue d'ensemble sur la toxicité brute des dérivés du Fluor.

DEUXIÈME PARTIE : Intoxications chroniques dues aux dérivés du Fluor.

Chapitre I : Intoxications chroniques.

Chapitre II : Fluorose calcique.

Chapitre III : Fluorose magnésienne.

Chapitre IV : Fluorose strontique.

Chapitre V : Fluorose sodique.

Chapitre VI : Données expérimentales et données humaines.

PREMIÈRE PARTIE

TOXICITÉ BRUTE
DES
DÉRIVÉS DU FLUOR

Les dérivés du fluor ont la fâcheuse réputation d'être très dangereux. Certains le sont, en effet : l'acide fluorhydrique et les fluosilicates ingérés à fortes doses ont pu déterminer chez l'homme des accidents mortels. Les autres, en particulier ceux que la thérapeutique a adoptés, avec beaucoup de discrétion d'ailleurs, présentent un pouvoir toxique notable, mais non exagéré.

Nous avons fait deux divisions dans cette première partie :

La division I comprendre l'étude des doses mortelles.

La division II l'étude de la variation de la toxicité d'un fluorure, le fluorure de sodium pris pour type.

DIVISION I

DÉTERMINATION DES DOSES MORTELLES

La banale étude des doses mortelles aurait le plus grand intérêt si elle était suivie, au cours d'une vaste échelle, allant des formes les plus simples du règne végétal aux espèces les plus élevées des animaux de laboratoire.

Nous n'avons pu, avec les ressources très limitées dont disposent nos laboratoires, que remplir une faible partie de ce programme.

Nous avons étudié successivement l'influence du toxique :

Au chapitre I, sur divers végétaux.

Au chapitre II, sur la paramécie.

Au chapitre III, sur quelques animaux à sang froid.

Au chapitre IV, sur les animaux de laboratoire, à sang chaud (cobayes, lapins).

CHAPITRE I

RÈGNE VÉGÉTAL

Nous avons recherché quelle pouvait être l'influence néfaste du fluor sur divers phénomènes de physiologie végétale dans trois séries d'expériences ayant réalisé :

1° La croissance des racines d'allium cepa en présence de fluor ;

2° La germination des graines de cresson alénois dans une eau chargée de sels de fluor ;

3° La pousse des graines placées dans une terre fluorée.

1° INFLUENCE DU FLUOR SUR LA CROISSANCE DES RACINES D'ALLIUM CEPA.

Des bulbes d'allium cepa, de poids sensiblement égal, sont placés sur le col de flacons d'égale contenance (250 cc.). Dans ces flacons est versée l'eau chargée de sels de fluor dans des proportions données. Cette eau fluorée affleure au niveau du bulbe. Pour compenser les pertes dues à l'évaporation, on rétablit le niveau avec de l'eau pure.

Nous faisons d'abord une échelle de concentrations très différentes, allant de 1/100 à 1/10.000 : cette échelle nous donne les limites entre lesquelles nous établirons une deuxième échelle plus précise. Des témoins servent de termes de comparaison.

Trois éventualités peuvent se présenter :

a) Les racines ne poussent pas : l'oignon est mort ; dose mortelle.

b) Les racines poussent mal, sont petites et grêles : dose toxique.

c) Les racines ont sensiblement même allure que celles des témoins : dose indifférente.

	Dose mortelle — jusque	Dose toxique — de à	Dose indifférente — à partir de
<i>Fluorures :</i>			
F Na	1/1.000	de 1/2.000 à 1/4.000	1/5.000
F K	1/1.000	de 1/2.000 à 1/4.000	1/5.000
F N H ⁺ acide ..	1/8.000	de 1/9.000 à 1/14.000	1/15.000
F N H ⁺ neutre.	1/2.000	de 1/3.000 à 1/9.000	1/10.000
F Li	1/5.000	de 1/6.000 à 1/10.000	1/15.000
<i>Bifluorures :</i>			
F Na H F	1/7.000	de 1/8.000 à 1/14.000	1/15.000
F N H ⁺ H F ...	1/10.000	de 1/12.000 à 1/20.000	1/20.000

Les bifluorures, le fluorure acide d'ammonium et le fluorure de lithium, ce dernier insoluble, se montrent les plus toxiques.

2° GERMINATION DES GRAINES DE CRESSON ALÉNOIS.

On place dans de petits cristallisoirs un même nombre de graines de cresson alénois, lesquelles germent dans l'eau pure avec une grande facilité et donnent, après quelques jours de petites racines et de petites tiges. Il suffira donc de mettre dans la même quantité d'eau la quantité voulue de sel de fluor étudié, de façon à obtenir une échelle de concentrations. Le liquide est maintenu à son niveau initial par adjonction d'eau pure.

On peut distinguer une dose mortelle, pour laquelle rien ne pousse, une dose toxique, où l'on obtient des racines et des tiges grêles et petites, et une dose indifférente.

Des témoins servent de terme de comparaison.

	Dose mortelle	Dose toxique	Dose indifférente
<i>Fluorures alcalins :</i>	— jusque	—	—
F Na	1/1.000	1/1.500	1/2.000
F K	1/1.000	1/2.000	1/3.000
F N H ⁺ acide ..	1/5.000	de 1/6.000 à 1/10.000	—
F N H ⁺ neutre.	1/2.000	1/5.000	1/4.000
F Li	1/500	de 1/1.000 à 1/5.000	—
<i>Acide Fluorhydrique :</i>	1/20.000		
<i>Bifluorures :</i>			
F Na H F	1/12.000	1/15.000	1/20.000
F K H F	1/8.000	1/10.000	1/15.000
F NH ⁺ HF	1/20.000		

Ici encore, la toxicité est plus marquée pour le lithium et l'ammonium acide. Le bifluorure d'ammonium et l'acide fluorhydrique ont une grande toxicité que nous retrouverons constamment par la suite.

	Dose mortelle — jusque	Dose toxique —	Dose indifférente —
<i>Fluorures alcali- no-terreux :</i>			
F ² Mg	0	1/50	1/100
F ² Ca	0	0	Toutes
F ² Sr	0	0	
F ² Ba	1/50	de 1/100 à 1/2.000	e
<i>Fl. des Groupes Restants :</i>			
Antimoine . . .	1/7.000	de 1/1.000 à 1/20.000	
Chrome	1/1.000	de 1/2.000 à 1/10.000	
Argent	1/20.000		
Plomb	1/750	1/1.000	
Manganèse . . .	1/500	de 1/750 à 1/2.000	
Zinc	1/500	de 1/1.000 à 1/4.000	
Cerium	1/500		1/1.000
Cadmium	1/500	de 1/1.000 à 1/5.000	
Aluminium . . .	1/100	de 1/250 à 1/4.000	1/5.000

Notons la toxicité nulle du magnésium, du calcium et du strontium qui sont des éléments normaux chez les végétaux, la faible toxicité du baryum, et la grande

toxicité de l'argent et de l'antimoine. Tous ces fluo-
rures sont d'ailleurs insolubles, sauf l'argent.

	Dose mortelle	Dose toxique	Dose indifférente
	—	—	—
<i>Ac. Fluosilicique:</i>	jusque 1/7.000	de 1/8.000 à 1/15.000	à partir de 1/20.000
<i>Fluosilicates :</i>			
Potassium . . .	1/10.000	de 1/15.000 à 1/20.000	
Ammonium . . .	1/15.000	1/20.000	
Magnésium . . .	1/10.000	de 1/11.000 à 1/12.000	1/13.000
Zinc	1/5.000	de 1/6.000 à 1/15.000	
Aluminium . . .	1/50	de 1/100 à 1/200	1/250
<i>Fluotitanate de Potassium :</i>	1/6.000	de 1/8.000 à 1/15.000	1/20.000

A part l'aluminium insoluble, tous les fluosilicates
sont très toxiques. Le fluotitanate se rapproche d'eux,
ici comme ailleurs.

Nous avons pu remarquer que les graines de res-
son alénois ne germaient pas dans l'eau où se trou-
vent déjà des bulbes d'allium cepa.

3° POUSSE DES GRAINES EN PLEINE TERRE.

On met cinquante graines dans de petits pots à fleurs contenant le même poids de terre tamisée. On saupoudre la terre des quantités suivantes des fluorures choisis :

En mmgr. : 50, 100, 250, 500, 750, 1.000 et 1.500.

Par l'arrosage, le fluorure insoluble imprègne lentement la terre.

On pèse la récolte des tiges et des feuilles après quelques semaines ou quelques mois. Les conditions sont mauvaises quoique égales et les récoltes très chétives.

Première série.

Alcalino-terreux : moyenne des poids des récoltes obtenues avec des graines de cresson alénois :

Calcium		Baryum		Strontium		Magnésium	
témoin	traité	témoin	traité	témoin	traité	témoin	traité
0,340	0,340	0,535	0,620	0,310	0,430	0,630	0,560

Deuxième série.

Le fluorure de magnésium nous ayant semblé plus intéressant, nous l'avons repris aux doses indiquées sur un certain nombre de végétaux :

	Radis	Giroflée		Luzerne		Mais	Lawn-grass
		1. Exp.	2. Exp.	1. Exp.	2. Exp.		
Témoin	0,210	0,170	0,775	0,220	0,725	1,310	0,490
Traité	0,220	0,550	0,800	0,180	0,550	0,750	0,480

Cette dernière série d'expériences est peu démonstrative. Nous sommes persuadé que c'est uniquement en raison des conditions trop limitées dans lesquelles nous avons opéré, car au moins une fois le fluorure de magnésium a donné des résultats surprenants sur une giroflée transplantée dans des pots plus grands. Elle serait à reprendre et à développer.

Ainsi, la toxicité des sels de fluor est grande sur les végétaux : il convient cependant de remarquer que seuls les fluorures et les fluosilicates solubles présentent cette grande toxicité. En effet, certains fluorures insolubles, non seulement n'entraînent pas la germination ni la croissance, mais l'activent probablement.

CHAPITRE II

PARAMECIE

La paramécie (*paramecium caudatum*), ce petit infusoire qui pullule dans les cultures de foin, est très commode pour l'expérimentation et donne des indications constantes.

Dans un tube à essai, nous versons 9 cc. d'une solution mère de paramécies, auxquels nous ajoutons 1 cc. de solution toxique. Le calcul de la dilution de la solution toxique étant fait d'avance pour que le mélange (10 cc.) donne telle ou telle concentration. On fait des séries de tubes du type 1/100, 1/200, 1/300, etc., etc. La dose mortelle est celle qui tue en moins d'une heure.

On place sous le champ du microscope quelques gouttes du mélange, et on observe de temps en temps. Aux doses mortelles, les mouvements deviennent plus actifs, désordonnés; ces mouvements se ralentissent après quelques minutes; les paramécies font des mouvements de tonneau, s'immobilisent et meurent. Dans les tubes à la limite de la dose mortelle, on a pu observer après 24 heures quelques formes de vieillissement.

Le corps le plus intéressant est le fluorure d'argent qui tue à des dilutions homéopathiques : 1/1.000.000 : pendant les mouvements de tonneau des granulations noires apparaissent dans le protoplasma, la paramécie éclate brusquement après quelques secondes d'immobilisation.

Les petits infusoires qui se trouvent dans les tubes avec les paramécies résistent beaucoup mieux.

	<i>Fluorures alcalins</i>		Acide fluor-	<i>Bifluorures</i>	
	F Na	F K	hydrique	F NaHF	FK HF
Dose mortelle	1/2.000	1/700	1/20.000	1/8.000	1/6.000

Fluorures restants.

	Calcium	Argent	Chrome	Antim.	Plomb
	— de	+ de	—	—	—
Dose mortelle	1/50	1/1.000.000	1/6.000	1/6.000	1/1.000

Fluosilicates

	Calcium	Magnés.	Zinc	Fluotitanate de Potass ^m
	—	—	—	—
Dose mortelle :	1/10.000	1/10.000	1/20.000	1/4.000

A titre de comparaison avec l'action d'autres substances toxiques, voici quelques chiffres publiés par Kosentchewsky : sublimé : 1/50.000; acide chlorhydrique : 1/3.200; strychnine : 1/1.700; soude : 1/1.000.

CHAPITRE III

ANIMAUX A SANG FROID

Nos expériences ont porté sur les poissons et les grenouilles.

1° POISSONS

Le seul poisson utilisé fut la tanche (*Tanaka vulgaris*).

Lesieur, pour étudier la toxicité comparée des alcools, avait institué une méthode théoriquement intéressante, dite « des petits poissons », qui consistait à laisser couler, dans un cristalliseur contenant un litre d'eau ordinaire, le liquide toxique (alcool dans les expériences de Lesieur) d'une burette de Mohr dont on réglait le débit (4 cc. par minute pour les alcools) ; il arrêtait l'écoulement lorsque les mouvements branchiaux avaient cessé.

Cette méthode se heurte en pratique à des obstacles :

a) L'appareillage est assez compliqué.

b) L'observateur est astreint à une surveillance de tous les instants.

c) Cette méthode est inapplicable aux sels insolubles.

d) La dose léthale est réglée dans cette méthode rapide par une question de minutes; or, l'imprécision du moment de la mort apparente est telle qu'on peut facilement se tromper de 5 ou 10 minutes, surtout si le poisson employé est résistant.

Voici quelques résultats observés :

Avec une solution à 20 % et un rythme de 2 cc. par minute, la mort survient en :

- 26' pour le fluorure de sodium.
- 25' pour le fluorure de potassium.
- 15' pour le fluorure acide d'ammonium.
- 4' pour le bifluorure de sodium.
- 7' pour le bifluorure de potassium.
- 4' pour le bifluorure d'ammonium.
- 4' pour le fluorure d'argent.
- 31' pour le fluorure d'antimoine.

Si la série des trois alcalins solubles donne de bons résultats, les chiffres deviennent moins acceptables pour les bifluorures, et ils ne cadrent plus du tout pour l'argent et l'antimoine.

Nous avons vite abandonné cette méthode pour revenir à celle, classique, de Cololian, adoptée par Ch. Richet, qui consiste à placer les poissons dans des cristallisoirs contenant des solutions toxiques à diverses concentrations, et à noter la mort ou la survie après 24 heures.

Il nous a semblé, lorsque les corps étudiés sont caustiques (fluorures solubles, bifluorures et fluosilicates solubles) qu'on pouvait différencier de cette dose mortelle en 24 heures une dose foudroyante capable d'entraîner la mort en moins d'une heure.

Les signes observés peuvent être groupés en trois phases : une première d'agitation brève, due au changement de milieu, une deuxième plus ou moins longue de calme, puis une troisième très proche de la mort où se manifeste une agitation très vive, avec sauts convulsifs et grands mouvements respiratoires, et qui aboutit à l'état de mort apparente.

Ce schéma est applicable aux fluorures solubles.

Pour les bifluorures, la période intermédiaire de calme n'existe pratiquement pas.

Pour les fluorures insolubles, cette période au contraire est longue.

Les fluosilicates solubles donnent des signes cliniques différents : même période d'agitation initiale très courte, puis calme jusqu'à la mort. Il n'y a pas d'agitation terminale, les tanches paraissent se mouvoir dans un milieu huileux.

Les cadavres des poissons morts dans les solutions d'argent, d'antimoine et d'ammonium sont recouverts d'un enduit bleuté.

Assez souvent on observe des taches ecchymotiques sur les flancs, sous le ventre et aux insertions des nageoires.

1° <i>Fluorures alcalins</i> :	F.Na	F.K	F.NH ⁴	F.Li		
Dose foudroyante (en gr./1000)	10	10	0,5	30		
Dose mortelle	1,5	1,5	0,2	20		
2° <i>Bifluorures</i> :	FNa.HF	FK.HF	FNH ⁴ HF			
Dose foudroyante	0,5	0,5	0,5			
Dose mortelle	0,1	0,1	0,1			
3° <i>Fluorures alcalino-terreux</i> :	F ² .Mg	F ² .Ca	F ² .Sr	F ² .Ba		
Dose mortelle	20	30	30	10		
4° <i>Fluorures des groupes restants</i> :	Arg.	Antim.	Mang.	Chro.	Cadm.	
Dose foudroyante	0,5	0,3	5	5	10	
Dose mortelle	0,05	0,2	0,5	0,5	0,5	
	Plomb	Zinc	Alumin.	Cer.		
Dose foudroyante	20	5	10			
Dose mortelle	0,5	0,5	0,5	30		
5° <i>Fluosilicates</i> :	Sodium	Potass.	Ammon.	Magnés.	Calcium	Zinc
Dose foudroyante	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Dose mortelle	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
6° <i>Fluotitanate</i> :	Potassium					
Dose mortelle	0,1					

L'examen de ce tableau nous montre que chez la tanche certains fluorures sont atoxiques (Ca, Mg, Sr, Ce, Li), d'autres sont très toxiques (fluosilicates solubles, bifluorures, fluorures d'argent et d'antimoine). La dose foudroyante nous permet de différencier les fluorures des groupes restants qui ont pour dose mor-

telle un chiffre identique : viennent d'abord manganèse, chrome et zinc, puis cadmium, aluminium, enfin le plomb.

2° GRENOUILLES

Chez la grenouille (*rana temporaria*), deux voies furent utilisées : absorption directe par la peau intacte et injection dans le sac lymphatique dorsal.

a) *Absorption cutanée.*

La peau, chez la grenouille, a une fonction respiratoire très active et une grande faculté d'absorption.

Dans un cristalliseur de deux litres, on met 650 cc. de la solution toxique, quantité suffisante pour que la grenouille puisse à volonté nager ou rester immobile. On peut constater trois ordres de faits :

— Quelques minutes après son introduction dans la solution, la grenouille s'agite beaucoup et se lance violemment contre les bords du cristalliseur, en cherchant à fuir le liquide; elle ouvre la bouche toute grande, s'essuie la langue avec ses pattes antérieures. Bientôt mort apparente pendant laquelle il faut de violentes excitations directes pour provoquer un petit réflexe de défense. Ce sont les signes que l'on observe pour les fortes concentrations, les bifluorures et les fluorures d'argent et d'antimoine.

— Agitation initiale de courte durée, puis calme. Au moment de la mort apparaissent des crises d'agitation. C'est le cas pour les fluorures de sodium, de potassium, d'ammonium, de manganèse et pour les fluosilicates solubles.

— Calme absolu pendant longtemps. Aux approches de la mort, crises en extension des membres. C'est le cas pour les insolubles.

On peut distinguer une dose foudroyante qui tue en moins de deux heures, une dose mortelle qui tue en moins de huit jours, et une dose indifférente :

1° <i>Fluorures alcalins :</i>	Sodium	Potas.	Ammon. acide	Ammon. neutre	Lithium
	—	—	—	—	—
Dose foudroyante . . .	4	4	2	2	+ de 10
Dose mortelle	2	3	0,4		3
Dose indifférente . . .	1	1			1

2° <i>Fluorures alcalino-terreux :</i>	Magn.	Calcium	Strontium	Baryum
	—	—	—	—
Dose foudr. . .		+ de 10		+ de 10
Dose mortelle. + de 10		+ de 10	+ de 10	10

3° <i>Groupes restants :</i>	Ag.	Ant.	Mn	Cr	Cd
	—	—	—	—	—
Dose foudroyante .	1	1	+ de 10	10	+ de 10
Dose mortelle.	0,4	0,4	2	2	0,2
Dose indifférente .			0,5	1	0,1

	Plomb	Zinc	Alumin.	Cerium
	—	—	—	—
Dose foudr. . .	+ de 10	+ de 10	+ de 10	+ de 10
Dose mort. . . .	10	2	2	10
Dose indiff. . .	5	1	1	—

4° <i>Acide fluorhydrique et bifluorures :</i>	Acide fluorhy.	Sodium	Potas.	Ammon.
	—	—	—	—
Dose foudroyante . . .	1	3	3	2
Dose mortelle	0,03	0,1	0,1	0,1

5° Acide fluosilicique et fluosilicates :	Acide fluosilic.	Sodium	Potass.	Ammou.
		—	—	—
Dose foudroyante . .	1	+ de 10	+ de 10	+ de 10
Dose mortelle. . . .	0,2	0,2	0,2	0,1
	Magné.	Calcium	Zinc	Alumin.
Dose foudroyante ..	10	10	10	+ de 10
Dose mortelle.	0,2	0,2	0,2	+ de 10

6° Fluotitanate :	Potassium
	—
Dose foudroyante	+ de 10
Dose mortelle	0,3

Les mêmes corps toxiques en solution chez le poisson sont toxiques en solution chez la grenouille.

b) Injection dans le sac lymphatique dorsal.

L'injection est faite suivant la méthode classique, avec une aiguille aussi fine que possible. Pour empêcher l'issue du liquide hors du sac, il suffit de placer une petite pince sur le point d'injection.

La symptomatologie est uniforme : après une courte période d'agitation initiale due au traumatisme, calme absolu avec légère courbure en arc du corps et mouvements fibrillaires des extrémités ; les réflexes provoqués sont très vifs, polycinétiques. Certains corps (ammonium, argent, antimoine), provoquent des crises tétaniformes.

Il n'y a pas ici de différenciation à faire dans la dose mortelle. Pour les doses 1, 2, 5 ou 10 fois mortelles, les grenouilles présentent les mêmes signes et meurent à peu près dans les même temps.

Dose mortelles (en mmgr.) :

1° Fluorures alcalins :

Sodium : 16 — Potassium : 15 — Ammonium ac. : 10 —
Ammonium neutre : 15 — Lithium : 10.

2° Alcalino-terreux :

Magnésium : 500 — Calcium : 500 — Strontium : 500 —
Baryum : 60.

3° Groupes restants :

Argent : 8 — Antimoine : 8 — Manganèse : 8 — Chrome :
15 — Cadmium : 10 — Plomb : 500 — Zinc : 10 — Alumi-
nium : 60 — Cerium : + de 1 gr.

4° Acide fluorhydrique et bifluorures :

Ac. fluorhydrique : 3 — Sodium : 10 — Potassium : 10 —
Ammonium : 5.

5° Acide fluosilicique et fluosilicates :

Ac. fluosilic. : 5 — Sodium : 15 — Potassium : 15 — Am-
monium : 8 — Magnésium : 15 — Calcium : 15 — Zinc :
+ de 50 — Aluminium : + de 100.

6° Fluotitanate :

Potassium : 10.

Il existe des exceptions qui ne peuvent être prévues (grenouilles déshydratées, très hydratées ou dans de mauvaises conditions physiques). Nous avons vu le fluorure de sodium tuer à 10 milligrammes et ne pas tuer à 20. Nous avons eu des survies à 1 gr. pour le magnésium, le calcium, le strontium, à 18 et 20 mmgr. pour les fluosilicates de sodium et de potassium par exemple.

Remarquons que c'est la première fois que nous trouvons la toxicité des fluosilicates comparable à celle des fluorures alcalins.

Ces exceptions nous montrent le danger d'expériences conduites sur un petit nombre d'animaux. C'est surtout pour les insolubles que les doses varient beaucoup. Qu'on s'imagine la quantité d'eau nécessaire pour pouvoir injecter un gramme de fluorure insoluble.

En réalité, les expériences de toxicité chez les poissons et chez les grenouilles sont peu précises et ne peuvent donner que d'assez grossières indications.

CHAPITRE IV

ANIMAUX A SANG CHAUD

1° COBAYES

Chez le cobaye, nous avons surtout utilisé les voies buccale et sous-cutanée, et quelquefois les voies intracardiaque et intrapéritonéale.

I. — VOIE BUCCALE.

C'est la voie de beaucoup la plus simple et celle qui se rapproche le plus des conditions naturelles d'absorption. Le cobaye présente l'énorme avantage de ne pouvoir vomir. On prépare une solution ou une suspension du toxique étudié dans quelques centimètres cubes d'eau; on porte directement la solution dans l'arrière-gorge au moyen d'une seringue. La pression du bout de la seringue sur la base de la langue entraîne les mouvements réflexes de déglutition.

1° SIGNES CLINIQUES.

a) *Fluorures alcalins, acide fluorhydrique, bifluorures.*

L'ingestion est parfois douloureuse. Après une demi-heure, le cobaye se hérisse et devient apathique; le ventre est tendu, les mouvements deviennent moins vifs. La parésie des membres postérieurs se transforme vite en paraplégie, puis la paralysie gagne les muscles du ventre, enfin les membres antérieurs. Le cobaye est étalé en croix, les mouvements de tête encore possibles s'arrêtent vite et l'animal meurt. Le larmolement et la salivation sont intenses.

Nous avons observé un cas de mort subite après ingestion de quelques gouttes, sans aucune lésion à l'autopsie.

b) *Acide fluosilicique, fluosilicates solubles, fluotitanate.*

Ingestion facile, mais bientôt efforts de vomissements, somnolence. Le cobaye salue à chaque inspiration, le ventre est tendu, un tremblement fibrillaire agite ses extrémités, grande tendance aux contractures: on peut maintenir l'animal presque raide en lui soutenant la tête.

Quelques cas de mort subite sans lésions.

La rigidité cadavérique apparaît de 1 à 2 heures après la mort.

c) *Fluorures et fluosilicate insolubles.*

Mêmes signes cliniques, mais atténués et tardifs.

2° LÉSIONS MACROSCOPIQUES.

Elles sont les mêmes pour tous les corps étudiés :

L'estomac et l'intestin grêle sont hémorragiques en totalité, alors que le gros intestin présente quelques suffusions sanguines (si la mort est apparue après plus de deux heures).

Le foie est gorgé de sang; à sa surface on remarque un fin piqueté hémorragique.

Reins et surrénales congestionnés.

Les poumons sont pâles extérieurement mais très foncés à la coupe.

Les trompes, quand elles sont gravides, sont violacées. Les fœtus également.

Le sang est rutilant, rouge groseille pour les fluorures alcalins et les bifluorures, poisseux pour les fluosilicates, noir pour le fluorure d'argent.

Deux cas de perforation spontanée de l'estomac furent observés avec le fluorure de chrome.

Cette étude appelle l'examen microscopique.

3° DOSES MORTELLES (en ctgr./kgr.).

<i>Alcalins :</i>	Sodium	Potassium	Ammonium	Lithium
	<u>25</u>	<u>25</u>	<u>15</u>	<u>20</u>

Acide fluorydrique et bifluorures :

	Acide fluorh.	Sodium	Potassium	Ammonium
	<u>8</u>	<u>20</u>	<u>15</u>	<u>15</u>

Fluorures alcalino-terreux :

	Magnésium	Calcium	Strontium	Baryum
	<u>100</u>	<u>+ de 500</u>	<u>+ de 500</u>	<u>35</u>

Fluorures des groupes restants :

Argent	Antimoine	Manganèse	Chrome	Cadmium
<u>30</u>	<u>10</u>	<u>20</u>	<u>15</u>	<u>15</u>
Plomb	Zinc	Aluminium		Cerium
<u>400</u>	<u>20</u>	<u>60</u>		<u>+ de 500</u>

Acide fluosicilique et fluosilicates :

Acide fluosil.	Sodium	Potassium	Ammonium
<u>20</u>	<u>25</u>	<u>25</u>	<u>15</u>
Magnésium	Calcium	Zinc	Aluminium
<u>20</u>	<u>25</u>	<u>10</u>	<u>500</u>

Fluotitanates :

Potassium
<u>20</u>

Nous trouvons donc des corps toxiques : l'acide fluorhydrique, le fluosilicate de zinc, les fluorures d'ar-

gent, d'antimoine, de chrome, de cadmium et d'ammonium, et les bifluorures.

Des corps peu toxiques : fluorures alcalins, quelques fluorures des groupes restants et les fluosilicates solubles (zinc et ammonium exceptés).

Des corps atoxiques : fluosilicate d'aluminium, fluorures de calcium, strontium et cerium, qui sont tous insolubles.

Ainsi, pour la voie buccale, les fluorures insolubles sont peu toxiques, les fluosilicates ont même toxicité que les fluorures correspondants, les bifluorures sont agressifs parce que renfermant HF dans leur molécule : le fluorure acide d'ammonium est probablement mêlé d'HF, car, dans toutes nos expériences, il a même pouvoir toxique que le bifluorure.

II. — VOIE SOUS-CUTANÉE.

C'est une voie peu intéressante dans le cas particulier.

1° SIGNES CLINIQUES.

a) *Fluorures solubles, acide fluorhydrique et bifluorures.*

Injection toujours douloureuse, cris, puis tremblement de tout le corps. L'attouchement provoque des secousses fibrillaires; bientôt, paraplégie, alors que des mouvements convulsifs apparaissent dans la région an-

térieure non encore paralysée. Enfin quadriplégie, tête ballante et mort.

Si l'animal résiste, escarre.

b) *Fluorures insolubles.*

Signes tardifs. Il est souvent difficile d'obtenir avec sûreté la dose mortelle (erreurs dues aux grandes quantités d'excipient).

c) *Fluosilicates solubles.*

Injection douloureuse, même en milieu physiologique. Après deux ou trois jours, apparaît une escarre à tendance extensive : il n'est pas rare qu'elle gagne tout le ventre, et elle peut perforer la paroi abdominale. D'abord humide, purulente, se sèche et tombe. Donc, il faut faire les injections sous la peau du dos. La mort survient avec les signes de paralysie décrits plus haut.

2° LÉSIONS MACROSCOPIQUES.

Localement : dilacération musculaire souvent étendue, peau pachydermique.

Dégénérescence graisseuse du foie.

Congestion des poumons, des reins et des surrénales.

Trompes violacées et fœtus hémorragiques dans le cas de gravidité.

3° DOSES MORTELLES (en ctgr./kgr.).

<i>Alcalins :</i>	Sodium	Potassium	Ammonium	Lithium
	<u>40</u>	<u>35</u>	<u>25</u>	<u>200</u>

Acide fluorhydrique et bifluorures :

Acide fluorh.	Sodium	Potassium	Ammonium
<u>10</u>	<u>25</u>	<u>25</u>	<u>20</u>

Fluorures alcalino-terreux :

Magnésium	Calcium	Strontium	Baryum
<u>300</u>	<u>+ de 2000</u>	<u>+ de 500</u>	<u>55</u>

Fluorures des groupes restants :

Argent	Antimoine	Manganèse	Chrome	Cadmium
<u>80</u>	<u>20</u>	<u>70</u>	<u>12</u>	<u>20</u>
Plomb	Zinc	Alum.	Cerium	
<u>+ de 500</u>	<u>100</u>	<u>300</u>	<u>+ de 500</u>	

Acide fluosilicique et fluosilicates :

Ac. fluosil.	Sodium	Potassium	Ammonium
<u>25</u>	<u>50</u>	<u>50</u>	<u>20</u>
Magnésium	Calcium	Zinc	Aluminium
<u>40</u>	<u>45</u>	<u>20</u>	<u>400</u>

Fluotitanates :

Potassium
<u>45</u>

Fluorure de phényle :

+ de 20

Les chiffres sont comparables à ceux que l'on obtient lors de l'intoxication par voie buccale. Pourtant ici les fluosilicates sont moins toxiques parce que moins caustiques que les fluorures correspondants. C'est l'inverse pour les biffuorures.

Les fluorures insolubles ont un pouvoir toxique encore moins accusé que par voie buccale.

III. — VOIE INTRAPÉRITONÉALE.

Technique banale. Cependant, pour les insolubles qui nécessitent de grandes quantités de véhicule, on ne peut employer l'eau physiologique pour laquelle le cobaye est très sensible : on a recours à l'eau pure.

1° SIGNES CLINIQUES.

Ils sont les mêmes pour tous les corps employés : une minute après l'injection, survient une réaction toujours vive d'irritation intrapéritonéale : violents soubresauts avec brusques mouvements d'extension de la tête en arrière. Après quelques minutes, le cobaye s'arc-boute et se hérisse. Ventre de bois. Après un temps variable suivant la dose, paraplégie, quadriplégie et mort.

2° LÉSIONS MACROSCOPIQUES.

Lésions hémorragiques extrêmement marquées de tout le tube digestif, des testicules ou des trompes.

Congestion rénale, piqueté hémorragique sur le foie, poumons pâles.

3° DOSES MORTELLES (en ctgr./kgr.).

<i>Alcalins :</i>	Sodium	Potass.	Ammon.	Amm. neut.	Lithium
	$\overline{6}$	$\overline{6}$	$\overline{2}$	$\overline{3}$	+ de 40

Acide fluorhydrique et bifluorures :

Acide fluorhyd.	Sodium	Potassium
$\overline{3}$	$\overline{3}$	$\overline{2}$

Autres dérivés :

Acide fluosil.	Fl. de Chrome	Fl. de Calcium
$\overline{\text{— de } 6}$	$\overline{\text{— de } 25}$	$\overline{\text{+ de } 200}$

Les fluorures solubles et surtout les bifluorures ont une toxicité très marquée pour cette voie.

IV. — VOIE INTRACARDIAQUE.

Mêmes remarques que pour la voie intrapéritonéale en ce qui concerne le véhicule. On injecte indifféremment dans le cœur droit ou dans le cœur gauche.

Cette voie n'a été employée que pour le fluorure de sodium (voir division II) et pour le fluorure de calcium. Pour ce dernier, nous rappellerons les indications contenues dans une communication avec P. Simonin (1) et nous les compléterons.

(1) P. SIMONIN et A. PIERRON. — *C. R. Soc. Biologiste*, tome CXXIV, 1937, p. 671.

1° SIGNES CLINIQUES.

Deux cas peuvent se présenter :

a) Injections mortelles : sursauts dès la fin de l'injection, quadriplégie totale et immédiate, quelques grands mouvements inspiratoires, mort en deux à trois minutes.

b) Injections non mortelles : sursauts dès la fin de l'injection, parésie des quatre membres, respiration spasmodique; après une heure, les mouvements reviennent. Souvent, on n'observe rien.

2° LÉSIONS.

Le cœur continue à battre après arrêt pulmonaire, les battements durent cinq minutes pour les ventricules, vingt à quarante minutes pour les oreillettes.

Les poumons sont extrêmement hémorragiques, spumeux, marbrés de taches noirâtres; ils flottent sur l'eau. Intense congestion splanchnique surtout marquée pour le foie.

3° DOSES MORTELLES.

La grosseur des particules, fait que nous retrouvons chez le lapin, a une grande importance.

Pour le fluorure de calcium préparé extemporanément par action du fluorure de sodium sur le chlorure de calcium, à particules très fines, la dose mortelle n'a

pu être déterminée; en tous cas, elle est supérieure à 80 milligrammes (8 cc.), même pour les petits animaux.

Pour le fluorure de calcium à grosses particules (tamis n° 140) la dose mortelle ne varie pas exactement avec le poids. S'il est vrai que les petits animaux supportent de plus faibles doses que les gros, un cobaye de 250 grammes par exemple supportera plus de la moitié de la dose mortelle nécessaire pour tuer un cobaye de 500 grammes.

On peut admettre pour le cobaye moyen (400 à 600 grammes) une dose mortelle de 65 à 85 milligrammes; pour le cobaye petit (200 à 300 grammes) une dose mortelle de 50 à 55 milligrammes.

Les signes cliniques, les lésions sont en faveur d'un choc; mais nous n'avons pu réaliser certaines conditions considérées par Lumière comme susceptibles d'identifier ces chocs : en effet, l'anesthésie générale n'empêche pas la mort. Il en est de même pour la saignée préalable, l'injection d'adrénaline; de même encore si l'injection est poussée lentement.

Il semble donc que la mort survienne par blocage brutal du système circulatoire pulmonaire.

2° LAPINS

Chez le lapin, nous avons utilisé presque exclusivement la voie veineuse. Le fluorure de calcium a surtout été étudié.

Quelques expériences nous ont montré que FAg intraveineux avait un grand pouvoir toxique : c'est un convulsivant, le sang est poisseux.

Le fluorure acide d'ammonium entraîne des mouvements convulsifs d'une extrême violence et des secousses fibrillaires des muscles.

Le fluorure de sodium rend le sang rutilant, incoagulable et détermine une quadriplégie progressive.

Le fluorure de manganèse paraît s'accumuler, fait rare; le fluorure de zinc n'est pas particulièrement toxique.

Quant au fluorure de magnésium, la petitesse de ses particules permet au lapin de supporter des doses notablement plus fortes que pour F²Ca.

Pour tous ces corps, nos expériences ont été faites en trop petit nombre pour que nous puissions donner autre chose que de vagues indications.

L'étude du fluorure de calcium a été poussée plus loin. Certaines données concernant les injections intravasculaires de ce corps chez le lapin ont d'ailleurs été publiées avec P. Simonin. Nous les rappellerons et les compléterons.

(1) P. SIMONIN et A. PIERRON. — *C. R. Soc. Biologie*, tome CXXIV, 1937, p. 672.

Trois variétés de fluorure de calcium ont été utilisées : le fluorure technique livré par les fabricants, qu'on est obligé de tamiser, le fluorure à fines particules dispersées obtenu par action de FNa sur Cl^2Ca , enfin le même, mais dont la concentration quatre fois plus forte entraîne la formation d'amas de particules.

Nous diviserons l'étude des injections intravasculaires de F^2Ca en deux parties suivant la voie utilisée : veineuse ou artérielle.

I. — VOIE INTRAVEINEUSE.

1° SIGNES CLINIQUES.

Pour les doses non mortelles, aucun signe.

Pour les doses mortelles, quelques minutes après l'injection, polypnée, grands mouvements convulsifs, opisthotonos, mouvements de course, soif d'air et mort rapide.

2° LÉSIONS MACROSCOPIQUES.

Le cœur bat encore vingt minutes après cessation des mouvements respiratoires.

Les poumons sont très congestionnés, ils foncent à l'air. Un fin piqueté hémorragique se voit souvent à leur surface.

Tous les organes et vaisseaux splanchniques présentent une congestion intense.

3° DOSES MORTELLES.

Ne varient pas exactement en fonction du poids. Les lapins de faible poids (2 kgr.) meurent à partir de 250 mmgr. et les gros (3 à 4 kgr.) à partir de 300 milligrammes.

Les doses inférieures sont parfaitement supportées.

Ces doses s'entendent pour les variétés $F^{2}Ca$ à grosses particules et à fines particules en amas.

Pour le $F^{2}Ca$ à fines particules dispersées, la dose mortelle n'a pu être déterminée: 600 mmgr. dans 60 cc. d'eau n'entraînent pas la mort, même chez des lapins de faible poids. A ce sujet, on peut observer un fait très curieux : si on dilue le $F^{2}Ca$ à fines particules en amas, dont la concentration est de 40 mmgr. par cc., dans quatre fois son volume d'eau, de façon à obtenir la concentration de $F^{2}Ca$ à fines particules dispersées (10 mmgr. par cc.), la toxicité devient alors celle de ce dernier, mais si on injecte dans le sang ce $F^{2}Ca$ à fines particules en amas, en poussant l'injection avec une extrême lenteur, la dose mortelle primitive ne varie pas, ce qui semble indiquer que le sang circulant, s'il dilue, ne disperse pas les amas. C'est donc la grosseur des particules qui règle la toxicité.

4° MODE D'ACTION.

a) Le $F^{2}Ca$ paraît se fixer sur les poumons : en effet, on peut obtenir la mort avec de faibles doses, si on pratique auparavant :

— Une intraveineuse d'huile qui bloque une partie des poumons;

— Une intraveineuse d'un corps quelconque insoluble (carbonate, phosphates de calcium dans nos expériences) passé au tamis n° 140, comme le fluorure de calcium;

— Des injections pratiquées à une heure d'intervalle déterminent la mort quand la dose totale injectée égale la dose mortelle en une fois.

b) Enfin, le $F^{2}Ca$ paraît se défixer en moins de 24 heures, car on peut pratiquer plusieurs jours de suite une injection paramortelle de $F^{2}Ca$ intraveineux.

Si $F^{2}Ca$ était resté fixé, il suffirait d'une très faible dose, à plus forte raison d'une dose paramortelle, pour entraîner la mort.

L'étude graphique du phénomène, les injections étant faites dans le bout cardiaque de la jugulaire externe, nous montre deux ordres de faits :

a) *Injection non mortelle.* — Pour les trois variétés: élévation légère de la pression carotidienne sans modification du pneumogramme.

b) *Injection mortelle.* — Elévation courte de la pression carotidienne suivie d'une chute brutale (2 cm. de Hg) sans que le pneumogramme accuse rien. Après 10 secondes, plateau de la pression carotidienne qui dure encore 10 secondes, sans réaction anormale du pneumogramme. Puis élévation légère de la pression carotidienne à 4 cm. de Hg, avec mouvements convulsifs respiratoires. Enfin abaissement lent et définitif de la pression carotidienne.

Il semble donc que les particules insolubles, arrivant directement dans le cœur, créent une irritation brutale s'accompagnant d'inhibition (1).

II. — VOIE INTRAARTÉRIELLE.

La voie intraartérielle n'a été utilisée qu'en vue d'obtenir des tracés graphiques : pour les lapins de poids moyen (2 kg. 500), la dose mortelle pour $F^{2}Ca$ à fines particules dispersées n'a pu être obtenue exactement comme pour la voie veineuse; pour les deux autres variétés, elle est supérieure à 200 mmgr.

Cependant la voie artérielle n'est pas aussi sûre que la voie veineuse, le fait suivant le démontrera : les veines de l'oreille d'un lapin étant bouchées par des injections antérieures, nous avons dû un jour injecter 50 mmgr. de $F^{2}Ca$ à grosses particules dans l'artère centrale de l'oreille. Immédiatement est apparue une hémiplegie du type cérébelleux avec mort trois jours après. A l'autopsie : ramollissement d'une partie du cervelet, par embolie évidemment.

Nous ignorons si ces hémiplegies se sont reproduites au cours des enregistrements graphiques.

Pour l'étude graphique, les injections sont poussées dans le bout périphérique d'une carotide.

a) *Injection non mortelle.* — Petite élévation de la pression carotidienne et légère ampliation des mouve-

(1) Les tracés, ainsi que ceux obtenus par la voie intraartérielle, ont été faits en collaboration avec C. FRANCK.

ments respiratoires. L'élévation de pression est un peu plus accentuée pour $F^{25}Ca$ à grosses particules.

b) *Injection mortelle.* — Elévation considérable de la pression carotidienne avec secousses respiratoires convulsives pendant 4 secondes. Les mouvements respiratoires s'arrêtent définitivement, alors que la pression carotidienne est à son point culminant; celle-ci chute à zéro en une minute.

Ici la mort paraît donc due à un arrêt primitif des mouvements respiratoires.

DIVISION II

ÉTUDE DES VARIATIONS DE LA TOXICITÉ DU FNa CHEZ LE COBAYE

La détermination des doses mortelles a été établie sur des cobayes adultes, à la concentration de 1 % pour les dérivés solubles, dans la quantité minimum de véhicule pour les insolubles.

Il était intéressant de rechercher les variations de la toxicité d'au moins un de ces dérivés, soluble de préférence. Nous avons choisi le plus classique, le fluorure neutre de sodium, premier terme de la série des fluorures alcalins, soluble jusqu'à concentration de 4 %.

Nous pouvons diviser cette étude en cinq chapitres :

Au chapitre 1^{er}, on recherchera les variations de la toxicité de FNa au cours de divers états physiologiques du cobaye.

Le chapitre II traitera des variations observées dans certaines conditions pathologiques.

Le chapitre III dira les variations dues à des conditions inhérentes au mode d'intoxication.

Le chapitre IV montrera les intoxications progressives.

Le chapitre V sera consacré au phénomène d'accoutumance.

CHAPITRE I

VARIATIONS DUES aux CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

Dans cette suite d'expériences, nous verrons successivement l'influence de l'âge et du poids, de la race, du sexe, de la fatigue et du régime.

FNa neutre. Concentration 1 %. Voie buccale.

1° INFLUENCE DE L'ÂGE ET DU POIDS.

a) *La première semaine :*

Nous donnons ci-dessous une échelle approximative de la toxicité de FNa, déterminée chez des cobayes âgés de 1 à 7 jours. Les chiffres donnés pour la dose mortelle sont ceux qu'on obtient le plus souvent en se basant surtout sur les chiffres de survie, ceux-ci étant toujours acceptables : par exemple, lorsque deux animaux résistent à 15 ctgr./kgr. alors que deux autres

meurent pour la même dose, la dose mortelle n'est pas 15 ctgr./kgr., car toute mort est suspecte d'éléments surajoutés à la toxicité brute du produit ingéré.

Nous n'avons pas tenu compte des chiffres obtenus chez les cobayes dont le poids est trop faible à la naissance (30 à 35 grammes, au lieu de 60 à 70 grammes, chiffres normaux), non plus que chez ceux qui présentent des malformations congénitales ou dont l'allaitement est défectueux (mère malade, tarissement rapide de la sécrétion lactée).

Age (en jours)	1	2	3	4	5	6	7
Dose mortelle (en ctgr./kgr.)	14	16	14	16	16	16	18

Nous remarquons que la dose mortelle de 14 ctgr. par kgr. à un jour passe à 16 au deuxième jour et redescend à 14 au troisième. C'est que le cobaye nouveau-né ne peut être allaité utilement qu'au deuxième jour, et son poids baisse de quelques grammes (4 à 6) sans que pour cela sa résistance diminue. Au quatrième jour, le petit cobaye a suffisamment augmenté en poids et en force pour que la dose mortelle remonte à 16; à la fin de la première semaine la dose mortelle est devenue celle de l'adulte.

Quand le jeune cobaye a résisté, il se développe mal ultérieurement et devient toujours moins gros et moins grand que les témoins de même portée.

b) *Le poids :*

Lorsqu'on détermine la dose mortelle de FNa chez des cobayes dont les poids vont de 100 à 200, 200 à

300, etc., jusqu'aux très forts cobayes de 800 à 900 gr., on constate que, en fonction du poids, la dose mortelle de FNa per os à 1 % est immuable : elle est et reste 18 ctgr./kgr. Cette précieuse propriété facilitera beaucoup la question des variations.

2° INFLUENCE DE LA RACE.

Parmi les cobayes livrés aux laboratoires, le plus banal est le cobaye à poil ras, bariolé le plus souvent, albinos quelquefois. Certains éleveurs obtiennent une race à longs poils retroussés, caractère transmissible en série. Ici encore on trouve des cobayes bariolés et des cobayes albinos.

Voici les doses mortelles :

<i>Cobayes à poil ras :</i>	Commun.....	18 ctgr./kgr.
	Albinos	15 ctgr./kgr.
<i>Cobayes à long poil :</i>	Bariolé.....	16 ctgr./kgr.
	Albinos	14 ctgr./kgr.

Le caractère albinos a donc une fâcheuse influence sur la résistance du cobaye, et plus encore s'il est associé à un autre caractère, transmissible (longs poils).

3° INFLUENCE DU SEXE.

- | | |
|--|---------------------|
| a) <i>Femelle non gravide :</i> | D. M. 18 ctgr./kgr. |
| b) <i>Femelle gravide :</i> | D. M. 18 ctgr./kgr. |
| c) <i>Au lendemain de la mise-bas :</i> | D. M. 18 ctgr./kgr. |
| d) <i>Au cours de l'engorgement mammaire :</i> | D. M. 18 ctgr./kgr. |

Ainsi la grossesse normale, la mise-bas normale et le post-partum normal ne s'accompagnent d'aucune modification de la résistance vis-à-vis de FNa.

e) *Avortement* : Ici encore, si l'on établit la dose mortelle au lendemain d'un avortement sans complications, la dose mortelle reste à 18 ctgr./kgr. Ceci confirme la première impression de constance remarquable de la toxicité de FNa.

4° INFLUENCE DE LA FATIGUE.

Certains cobayes nous arrivaient fatigués, par suite d'un voyage d'une vingtaine d'heures en chemin de fer et dans des caisses presque fermées (les envois étaient faits des Ardennes ou de la Haute-Marne). Nous avons pu établir nos doses mortelles chez ces cobayes fatigués :

- | | |
|--|---------------------|
| a) <i>Aussitôt l'arrivée :</i> | D. M. 14 ctgr./kgr. |
| b) <i>5 heures après l'arrivée :</i>
(Les cobayes avaient fait un repas entre le moment de l'arrivée et celui de l'ingestion de FNa.) | D. M. 17 ctgr./kgr. |
| c) <i>10 heures après l'arrivée :</i>
(Deux repas entre le moment de l'arrivée et de moment de l'ingestion de FNa.) | D. M. 17 ctgr./kgr. |

Ainsi l'état de déficience net provoqué par la fatigue d'un long voyage (pour un cobaye) disparaît vite, puisque 5 heures après l'arrivée la dose mortelle est sensiblement celle des cobayes normaux.

5° INFLUENCE DU RÉGIME.

Nous avons étudié les variations de la toxicité de FNa per os pour un régime diminué, pour la diète hydrique et pour le jeûne absolu.

a) Régime diminué :

Il est donné deux fois 25 grammes d'herbe par jour aux animaux. Après un jour de ce régime, la dose mortelle est de 18 ctgr./kgr. Après deux jours de ce même régime, elle est encore de 18 ctgr./kgr.

Nous n'avons pu continuer l'expérience.

b) Diète hydrique.

Les cobayes ont de l'eau à volonté; cependant ils ne boivent pas beaucoup.

<i>Dose mortelle (en ctgr./kgr.) après :</i>	1 jour :	15
	2 —	13
	3 —	16
	4 —	14

La dose mortelle varie beaucoup. La remontée à 16 ctgr./kgr. le troisième jour s'explique par la dissocation de la résistance encore assez grande du cobaye et la grosse chute de poids (80 grammes en moyenne). Cette résistance flanche brusquement le quatrième jour.

Les cobayes qui ont résisté à l'ingestion de FNa gardent longtemps (un à deux mois) le poids qu'ils accu-

saient au moment de l'ingestion, alors que leur résistance aux toxiques devient considérable.

Nous avons déjà constaté des faits du même genre chez le cobaye nouveau-né.

c) *Jeûne absolu.*

Dose mortelle (en ctgr./kgr.) après :	1 jour :	14
	2 —	11
	3 —	13
	4 —	14

Se rapproche beaucoup de la diète hydrique. A noter la remontée du troisième jour. Pour le quatrième jour, 14 ctgr./kgr. représentent la dose mortelle en quelques heures. Ce chiffre est sujet à caution, car nous avons observé des morts tardives de 3 à 14 jours, avec 6, 8, 12 et 13 ctgr./kgr. Dans ces cas, il y avait toujours dégénérescence du foie : il peut donc y avoir intrication de plusieurs éléments.

En comparant ces chiffres avec ceux que l'on obtient lors de l'étude de la diète hydrique, on voit le rôle que joue la déshydratation. Pour les cobayes qui ont résisté, les remarques faites à propos de la diète hydrique sont applicables au jeûne absolu.

CHAPITRE II

VARIATIONS DUES A CERTAINES CONDITIONS PATHOLOGIQUES

I. — POST-PARTUM PATHOLOGIQUE.

Quelquefois, on observe chez la femelle ayant fait un avortement, chez la femelle dont les petits sont fragiles ou dont le lait se tarit vite, un état cachectique susceptible de durer des mois.

Les déterminations faites au cours de cet état pathologique ont donné 15 ctgr./kgr. comme dose mortelle.

II. — COBAYES INTOXIQUÉS.

Nos cobayes étaient intoxiqués soit par des dérivés fluorés, soit par de l'alcool.

1° COBAYES INTOXiquÉS PAR LES DÉRIVÉS FLUORÉS.

a) *Intoxication par voie gastrique :*

Par FNa : Les cobayes intoxiqués progressivement depuis la naissance par du FNa per os deviennent très résistants pour une dose unique du même corps. Suivant le moment de l'arrêt de l'intoxication, après 5 à 8 semaines, la dose mortelle varie entre 25 et 30 ctgr. par kilogr.

Par F²Mg : Des cobayes intoxiqués depuis plusieurs mois par de petites doses de fluorures de magnésium donnèrent pour FNa une dose mortelle de 22 ctgr./kgr.

b) *Intoxication par voie sous-cutanée :*

Les expériences n'ont été faites que sur deux séries de cobayes ayant subi 12 injections de fluorure de strontium s'échelonnant de 10 à 200 mmgr. par jour. Il était apparu un état cachectique : la dose mortelle fut de 20 ctgr./kgr.

2° COBAYES INTOXiquÉS PAR L'ALCOOL.

Des cobayes reçoivent tous les jours 1/2, 1 et 1,5 cc. d'alcool à 50° ou à 95°. Après un certain nombre de jours, on fait ingérer le fluorure de sodium dissous dans de l'eau, à la concentration de 1 %. L'expérience a été doublée : les cobayes choisis étaient, deux par

deux, de poids sensiblement égal; et les poids indiqués constituent la moyenne :

Nombre de jours —	Alcool		Dose mortelle Na — Cgr/Kgr	Poids	
	Titre —	Dose par jour —		initial — en Gr.	au jour de l'ing. — en Gr.
10	50°	1 cc.	20	540	576
10	50°	1 cc. 5	20	455	435
10	95°	1 cc.	22	608	616
10	95°	1 cc. 5	15	602	540
24	50°	1/2 cc.	22	382	412
24	95°	1/2 cc.	22	426	480
128	50°	1/2 cc.	20	375	548 (1 seul cobaye.)

Donc, chez les cobayes intoxiqués par des dérivés fluorés, la dose mortelle se relève manifestement, surtout si l'intoxication a été progressivement croissante.

La résistance des cobayes alcooliques est nettement plus élevée que celle des cobayes normaux. Seuls les deux cobayes recevant 1,5 cc. d'alcool à 95°, quantité presque suffisante pour provoquer l'ivresse, ont accusé un état déficient, d'où mort à 15 ctgr-/kgr., mais mort tardive avec profonde dégénérescence du foie; les autres ont parfaitement supporté leur ingestion quotidienne d'alcool et pour l'un d'eux nous avons poussé l'expérience pendant plus de 4 mois sans rien obtenir autre qu'une santé excellente.

CHAPITRE III

VARIATIONS EN RAPPORT avec le MODE D'INTOXICATION

Nous étudierons successivement les variations dues à la dissolution ou à la suspension de FNa dans divers liquides, puis les variations dues à la concentration de FNa pour les différentes voies d'introduction, le véhicule employé étant l'eau.

I. — INFLUENCE DU VÉHICULE.

1° FNa EN MILIEU BICARBONATÉ SODIQUE.

On a écrit que l'action des fluorures était plus nette en milieu acide.

Pour la toxicité, nous n'avons observé aucun changement : si on fait ingérer FNa auquel on mêle une quantité égale ou supérieure de bicarbonate de soude, la dose mortelle reste 18 ctgr./kgr.

2° FNa EN MILIEU AQUEUX PHYSIOLOGIQUE.

La dose mortelle reste encore 18 ctgr./kgr.

3° FNa EN SUSPENSION HUILEUSE.

FNa n'étant pas dissous devient beaucoup moins toxique.

La dose mortelle passe de 18 à 28 ctgr.kgr.

4° FNa EN MILIEU ALCOOLIQUE.

Pour dissoudre le plus possible FNa, on emploie de grandes quantités d'alcool (3 cc. pour l'alcool à 95°, 4,5 cc. pour l'alcool à 50°). Dix minutes après l'ingestion, le cobaye bave, sa respiration devient stertoreuse, bientôt il est sans réaction, ivre-mort. Il revient à la normale après une ou deux heures.

La mort, quand elle survient, est toujours tardive (10 à 20 heures).

Deux faits faussent les résultats :

— La solubilisation incomplète de FNa.

— Le pouvoir toxique hépatique propre à l'alcool.

Doses mortelles :

Alcool à 50° 22 ctgr/kgr.

Alcool à 95° 20 ctgr./kgr.

5° ESSAIS DE NEUTRALISATION PAR Cl^2Ca .

La formule chimique :



est à la base de la fabrication de F^2Ca , corps dont la

toxicité brute est pratiquement nulle. Cette réaction se produit des plus simplement *in vitro*.

Nous avons essayé de la réaliser *in vivo*.

a) Si on mêle *extemporanément* une dose mortelle de FNa (20 ou 25 c./k.) à la quantité de Cl^2Ca neutralisante, le mélange ingéré ne donne pas la mort.

b) *Ingestion préalable de la quantité neutralisante de Cl^2Ca* : Si on fait ingérer au cobaye la quantité neutralisante de Cl^2Ca , — immédiatement, 10 minutes, 15 minutes, 30 minutes — avant la dose mortelle de FNa per os choisie (20 etgr./kgr.), l'animal ne meurt pas.

c) *Ingestion ultérieure de la quantité neutralisante de Cl^2Ca* : Si on fait ingérer au cobaye la quantité neutralisante de Cl^2Ca immédiatement après la dose mortelle de FNa per os, la mort ne survient pas. Mais si l'ingestion de Cl^2Ca a lieu 10 minutes ou 20 minutes après l'ingestion de la dose mortelle de FNa, la mort survient.

II. — INFLUENCE DE LA CONCENTRATION.

FNa étant doué d'un pouvoir caustique non négligeable, il était évident que l'étude de la concentration de ce fluorure allait nous montrer des variations dans le chiffre de la dose mortelle. Nous avons étudié cette concentration dans les diverses voies d'introduction possibles.

1° VOIE BUCCALE.

Nous n'avons pas observé de différence dans la valeur de la dose mortelle en variant les concentrations : elle est et reste constamment 18 ctgr./kgr. Pour les concentrations de 0,5 et surtout de 0,25 %, on est limité par la quantité énorme de solution qu'il faut faire ingérer.

2° VOIE SOUS-CUTANÉE.

Signes cliniques et lésions ne diffèrent nullement du schéma habituel :

Doses mortelles :

0,25	%		10	ctgr./kgr.
0,50	%		25	ctgr./kgr.
1	%		25	ctgr./kgr.
2	%		25	ctgr./kgr.
3	%		35	ctgr./kgr.
4	%		45	ctgr./kgr.
10	%		50	ctgr./kgr.

La dose mortelle faible pour 0,25 % s'explique par les grandes quantités de véhicule : l'eau dans ce cas agit comme un toxique. La dose mortelle s'élève à mesure que la concentration augmente.

Il est difficile d'employer un autre véhicule que l'eau pure : en effet l'huile et le sérum à 9 pour 1.000 ont une toxicité propre qui fausse les résultats.

3° VOIE INTRACARDIAQUE.

Les signes cliniques sont les mêmes que ceux décrits à la division I, pour le fluorure de calcium, les lésions également. Peut-être y a-t-il précipitation intravasculaire des sels solubles de calcium à l'état de fluorure de calcium. Mais l'étude de la concentration nous enjoint d'être prudent pour cette explication, car, alors, la dose mortelle ne devrait pas varier.

Doses mortelles :

0,25	%		4	ctgr./kgr.
0,50	%		4	ctgr./kgr.
1	%		7	ctgr./kgr.
2	%		5	ctgr./kgr.
3	%		5	ctgr./kgr.
4	%		5	ctgr./kgr.
10	%		5	ctgr./kgr.

Un grand nombre d'expériences a été fait, en particulier pour les trois premiers chiffres qui diffèrent nettement des autres : nous les admettons sans plus. Notons aussi que pour la voie intracardiaque la solubilisation (jusque 4 %) ou l'insolubilisation (10 %) n'influent pas sur la dose mortelle.

4° VOIE INTRAPLEURALE.

Voie très facile, donnant d'excellents résultats, par suite du grand pouvoir de résorption des plèvres.

Les signes sont caractéristiques : aussitôt l'injection, le cobaye court, saute sur place en poussant des cris. Hoquet violent, tremblement intense des muscles su-

perficiels. Après 10 minutes, il devient calme et se couche : paraplégie, quadriplégie et mort : la mort est toujours rapide et survient entre 10 et 25 minutes.

Les lésions sont aussi caractéristiques : le cœur ne bat plus après arrêt pulmonaire. Les poumons présentent à leur surface un piqueté hémorragique fin. Il en est souvent de même pour les organes splanchiques qui, de toute façon, présentent toujours une intense congestion.

Doses mortelles :

0,25	%		5	ctgr./kgr.
0,50	%		5	ctgr./kgr.
1	%		4	ctgr./kgr.
2	%		4	ctgr./kgr.
3	%		4	ctgr./kgr.
4	%		4	ctgr./kgr.
10	%		8	ctgr./kgr.

Donc, moindre toxicité de FNa intrapleurale aux concentrations faibles (causticité diminuée) et aux concentrations fortes (une partie est insolubilisée). Dans le cas de 10 %, la mort est tardive par suite de la difficile résorption de FNa insoluble.

5° VOIE INTRAPÉRITONÉALE.

Doses mortelles :

0,25	%		9	ctgr./kgr.
0,50	%		9	ctgr./kgr.
1	%		6	ctgr./kgr.
2	%		6	ctgr./kgr.
3	%		6	ctgr./kgr.
4	%		6	ctgr./kgr.
10	%		6	ctgr./kgr.

Signes et lésions sont les mêmes que ceux observés avec les autres dérivés fluorés.

A partir de 1 %, la causticité pour la séreuse péritonéale ne varie plus.

La dose mortelle ne varie pas lorsque les injections sont faites en milieu physiologique à 1 %. Des injections en milieu huileux entraînent des dégénérescences du foie trop fréquentes pour que nous puissions donner des chiffres exacts.

Pour permettre de juger rapidement les variations de la toxicité de FNa en fonction de la concentration, nous résumons les chiffres dans le tableau suivant :

Concentration	Per os	Sous-cutanée	Intra-péritonéale	Intra-Pleurale	Intra-cardiaque
0.25 %	18	10	.	5	4
0.50 %	18	25	9	5	4
1 %	18	25	6	4	7
2 %	8	25	6	4	5
3 %	18	35	6	4	5
4 %	18	45	6	4	5
10 %	18	50	6	8	5

CHAPITRE IV

INTOXICATIONS PROGRESSIVES

Dans le but de déterminer les lésions au cours de la croissance, nous avons fait ingérer à des cobayes, dès la naissance, des quantités progressivement croissantes des corps étudiés, en commençant par des doses quotidiennes très faibles. Chaque semaine, la dose quotidienne est augmentée.

Bien que ce chapitre n'ait pas trait exclusivement au fluorure de sodium, il est bon qu'il précède le chapitre de l'accoutumance : il nous montrera, en effet, que les fluorures s'accumulent dans le tissu osseux ; en plus, dans certains cas, par un phénomène d'accoutumance, les cobayes supportent chaque jour des doses voisines de la dose mortelle.

Il y a donc intrication des deux phénomènes.

I. — FLUORURES ALCALINS.

Après quelques semaines, ralentissement de la croissance, fonte du tissu cellulaire et du tissu musculaire. A l'autopsie, congestion viscérale intense.

Le sodium, le potassium et l'ammonium présentent la même évolution et les mêmes lésions. Le lithium est nettement plus toxique.

Les lésions dentaires sont intenses pour le sodium et le potassium, peu marquées pour l'ammonium, nulles pour le lithium.

Les os sont complètement calcifiés.

	Poids		Nombre de jours	Dose Totale
	Initial	final		
Sodium	69	248	65	1,319
Potassium	63	237	67	1,409
Ammonium	58	172	45	0,475
Lithium	43	140	45	0,225
Témoin	69	493	67	—

Rythme des doses (en mmgr.) par jour : 0,1, 0,5.
1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 mmgr./jour.

	Cœur	Poumons	Surr.	Reins	Rate	Foie
			(2)	(2)		
Sodium.	1,000	4,780	0,470	3,930	—	8,900
Potassium	1,250	3,330	0,425	3,250	—	8,700
Ammonium	0,520	1,200	0,165	2,000	0,130	5,160
Lithium	0,840	2,880	0,180	2,750	0,175	6,630
Témoin	1,500	3,200	0,400	4,220	—	24,950

II. — FLUORURES ALCALINO-TERREUX.

L'évolution clinique et les lésions sont les mêmes que pour les fluorures alcalins.

Calcium, strontium et magnésium donnent des lésions dentaires et osseuses.

Le baryum n'occasionne pas de lésions dentaires, mais la calcification est accélérée.

	Initial	Poids final	Nombre de jours	Dose totale Gr.
Magnésium	48	158	81	1,115
Calcium	96	218	65	2,272
Strontium	76	221	75	6,405
Baryum	50	112	67	0,640
Témoin	95	448	65	—
Témoin	51	256	81	—

Rythme des doses (en mmgr.) par jour :

Pour calcium et strontium : 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 150, 200 et 250 mmgr.

Pour magnésium et baryum : 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 mmgr.

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Testi. (2)	Rate	Foie
Magnésium	0,800	2,550	0,220	2,350	—	0,100	6,940
Calcium	1,750	3,920	0,230	3,230	2,425	0,160	7,340
Strontium	0,850	3,040	0,360	2,530	—	0,265	8,450
Baryum	0,560	1,800	0,140	1,810	0,175	0,055	5,520
Témoin	1,660	4,460	0,300	4,530	—	0,380	19,260
Témoin	1,020	3,980	0,240	3,340	1,060	0,500	18,350

III. — BIFLUORURES.

Fluorose de même type avec lésions dentaires marquées et ossification presque complète; les os ont l'aspect de bois mort.

	Poids		N. de jours	Dose totale
	Initial	final		
Bifluorures de :				Gr.
Sodium	54	181	66	0,365
Potassium	77	189	74	0,570
Témoin	75	282	74	—

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Rate	Foie
Bifluorures de :						
Sodium	0,770	2,520	0,240	2,460	0,160	7,200
Potassium	0,850	2,670	0,280	2,650	0,220	6,950
Témoin	1,020	3,020	0,180	3,450	0,350	12,040

Progression des doses : 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 mmgr./jour.

IV. — ACIDE FLUOSILICIQUE ET FLUOSILICATES.

L'évolution est du même type que précédemment. Des lésions dentaires très minimes ont été constatées pour l'acide fluosilicique et les fluosilicates d'ammonium et de magnésium, non pour les autres. Les os sont grêles, légers, d'aspect mort, presque entièrement minéralisés. La cachexie s'accompagne de fonte du tissu cellulo-graisseux, mais le système musculaire résiste mieux. A l'autopsie, congestion viscérale intense.

	Poids		N. de jours	Dose totale
	Initial	final		
Ac. fluosilicique	69	206	88	1,240
Fluosilicates de :				
Sodium	47	152	59	0,275
Potassium	59	180	76	0,730
Ammonium	73	187	65	0,425
Calcium	98	400	(Sacr.) 65	0,425
Magnésium	59	151	70	0,560
Témoin	68	359	88	—
Témoin	98	390	65	—

Progression des doses : 0,05, 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 mmgr./jour.

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Testi. (2)	Rate	Foie
Ac. fluosil..	0,650	2,560	0,210	2,430	0,880	0,200	8,560
Sodium. . .	0,650	1,750	0,100	2,120	0,420	0,080	5,740
Potass. . . .	0,740	1,670	0,200	2,280	—	0,150	9,400
Amm.	0,840	2,890	0,280	1,820	0,400	—	8,080
Calcium . . .	2,090	3,500	0,225	4,460	2,225	0,390	16,500
Magnésium .	0,670	2,420	0,250	2,420	—	0,110	6,000
Témoin . . .	0,920	1,800	0,170	3,000	0,580	0,130	11,840
Témoin . . .	1,450	4,430	0,245	4,780	—	0,530	17,850

CHAPITRE V

PHÉNOMÈNE D'ACCOUTUMANCE

Nous avons observé que, chez certains animaux ayant subi une dose de FNa, la dose mortelle de FNa, pour la même voie, s'élevait : il s'agissait d'accoutumance directe.

Nous avons recherché si cette accoutumance directe existait pour chaque voie d'introduction.

Puis si un animal, ayant reçu une dose de FNa par telle voie, devenait plus résistant au même toxique administré par une autre voie. Dans l'affirmative, il s'agissait d'accoutumance indirecte.

Les diverses combinaisons possibles nous ont amené à faire près de 1.000 déterminations.

I. — ACCOUTUMANCE PAR VOIE GASTRIQUE.

Un cobaye a ingéré une dose non mortelle de fluorure de sodium. A quelques jours d'intervalle, on lui fait ingérer une deuxième dose du même corps. Si cette deuxième dose, égale ou supérieure à la dose mortelle, est supportée, il y a accoutumance directe.

Un cobaye a reçu une dose non mortelle de fluorure de sodium par les voies sous-cutanée, intrapleurale, in-

trapéritonéale ou intracardiaque. A quelques jours d'intervalle, on lui fait ingérer une deuxième dose de fluorure de sodium. Si la dose ingérée, égale ou supérieure à la dose mortelle gastrique, est supportée, il y a accoutumance indirecte.

1° ACCOUTUMANCE DIRECTE :

Première dose : buccale.

Deuxième dose : buccale.

a) *Conditions.*

La deuxième dose est ingérée le lendemain de la première : il n'y a pas d'accoutumance. Au contraire, si la première dose ingérée est voisine de la dose mortelle (14/16 ctgr./kgr.) l'inverse se produit. Il en est de même chez les très jeunes animaux à tube digestif fragile.

Si tous les jours on répète une même dose toxique, voisine de la dose mortelle, mort en quelques jours par intoxication subaiguë. Ainsi pour le fluorure de sodium seul étudié dans ce chapitre, la dose de 12 ctgr. par kgr. est supportée très longtemps, mais pour 13 ctgr./kgr. la mort est survenue à la troisième ingestion, pour 14 à la cinquième et pour 15 à la seconde.

Si la deuxième dose est donnée deux jours après la première, l'accoutumance commence et l'animal supporte la dose mortelle (18 ctgr./kgr.).

Si la troisième dose est donnée après trois jours, l'animal supporte un peu plus de la dose mortelle (20 ctgr./kgr.). De même, après quatre, cinq, sept et onze jours.

Ainsi, dans les conditions normales, une accoutumance très légère apparaît au deuxième jour et dure au moins onze jours.

b) *Cas particuliers.*

— L'excipient est l'alcool : lorsque, pour excipient, on emploie au lieu d'eau l'alcool à 50° ou 95°, l'accoutumance n'apparaît pas; bien au contraire, la mort survient pour des doses inférieures à la dose mortelle classique.

— Le cobaye est intoxiqué :

— Par l'alcool : à la condition que le cobaye n'ingère pas plus de 1 cc. d'alcool à 95° ou 1,5 cc. d'alcool à 50° durant l'intoxication précédant la première ingestion de fluorure de sodium (l'excipient étant l'eau), il existe une accoutumance remarquable qui commence au troisième jour et dure au moins onze jours. Les cobayes arrivent alors à supporter 28 ctgr./kgr. Entre les deux doses, le cobaye continue à ingérer de l'alcool.

— Par le fluorure de magnésium per os : grosse accoutumance commençant au deuxième jour et durant au moins onze jours. 25 ctgr./kgr. n'est pas une dose mortelle.

— Par FNa per os : chez les cobayes intoxiqués dès la naissance par des doses progressivement croissantes de FNa, il existe une accoutumance remarquable, et l'animal peut alors résister à une ingestion de 25 à 30 ctgr./kgr.

— Par le fluorure de strontium sous-cutané : à condition que la première dose ingérée ne soit pas trop faible, accoutumance nette de deux à dix jours, que l'excipient soit l'eau ou l'alcool.

— Jeûne : accoutumance très grande et d'autant plus marquée que le jeûne a été plus prolongé. Il est bien entendu que les animaux avaient repris leur régime normal aussitôt après la première ingestion. L'accoutumance commence au troisième jour et dure au moins 26 jours.

2° ACCOUTUMANCE INDIRECTE.

a) *Injection primitive sous-cutanée.*

Première dose : sous-cutanée.

Deuxième dose : buccale.

Une accoutumance légère apparaît après quelques jours. Elle devient plus forte chez les animaux ayant reçu l'injection sous-cutanée de FNa plusieurs semaines auparavant et ayant conservé de ce fait un état semi-cachectique.

b) *Injection primitive intrapleurale.*

Première dose : intrapleurale.

Deuxième dose : buccale.

Accoutumance légère commençant au deuxième jour et durant au moins sept jours.

c) *Injection primitive intrapéritonéale.*

Première dose : intrapéritonéale.

Deuxième dose : buccale.

Accoutumance nette : cependant, l'animal finit par mourir après quelques jours, du fait des lésions intestinales créées par l'injection intrapéritonéale primitive (adhérences, occlusion) et exagérées par l'ingestion de la deuxième dose. Quand il résiste, le cobaye devient souvent cachectique.

d) *Injection primitive intracardiaque.*

Première dose : intracardiaque.

Deuxième dose : buccale.

Pas d'accoutumance.

II. — ACCOUTUMANCE SOUS-CUTANÉE.

1° ACCOUTUMANCE DIRECTE.

Première dose : sous-cutanée.

Deuxième dose : sous-cutanée.

Il n'apparaît pas d'accoutumance. Bien au contraire, il suffit de doses nettement inférieures aux doses mortelles de première injection pour déterminer la mort. Les escarres étant de règle, il survient un état cachectique même pour les faibles doses de deuxième injection.

2° ACCOUTUMANCE INDIRECTE.

a) *Ingestion primitive.*

Première dose : buccale.

Deuxième dose : sous-cutanée.

Dans tous les cas, l'ingestion primitive a déterminé un état de moindre résistance, et les quantités de fluorure de sodium sous-cutané suffisantes pour déterminer la mort, 2 à 7 jours après cette ingestion, deviennent plus faibles.

b) *Injection primitive intracardiaque.*

Première dose : intracardiaque.

Deuxième dose : sous-cutanée.

c) *Injection primitive intrapéritonéale.*

Première dose : intrapéritonéale.

Deuxième dose : sous-cutanée.

Pour ces deux voies, dans la semaine qui suit une injection intracardiaque ou intrapéritonéale, les doses mortelles de FNa sous-cutané s'abaissent très sensiblement.

d) *Injection primitive intrapleurale.*

Première dose : intrapleurale.

Deuxième dose : sous-cutanée.

Ici les doses deviennent à peine inférieures aux doses mortelles sous-cutanées de première injection.

L'accoutumance sous-cutanée du FNa n'existe pas.

III. — ACCOUTUMANCE INTRAPLEURALE.

1° ACCOUTUMANCE DIRECTE.

Première dose : intrapleurale.

Deuxième dose : intrapleurale.

Elle est très nette : il semblerait donc qu'une première injection intrapleurale ait créé une plus grande résistance locale (épaississement de la plèvre, adhérences). Cette accoutumance ne commence guère qu'au troisième jour et dure plus de sept jours. On peut injecter jusque 7 ctgr./kgr. au lieu de 4 pour FNa 1 %.

2° ACCOUTUMANCE INDIRECTE.

a) *Ingestion primitive.*

Première dose : buccale.

Deuxième dose : intrapleurale.

N'influe sur la dose mortelle ni dans un sens ni dans l'autre.

b) *Injection primitive sous-cutanée.*

Première dose : sous-cutanée.

Deuxième dose : intrapleurale.

c) *Injection primitive intracardiaque.*

Première dose : intracardiaque.

Deuxième dose : intrapleurale.

d) *Injection primitive intrapéritonéale.* ..

Première dose : intrapéritonéale.

Deuxième dose : intrapleurale.

Pour ces trois voies il existe une accoutumance légère permettant à la dose mortelle de s'élever d'un centigramme par kilogramme. Il existerait donc, en dehors d'une accoutumance locale de la séreuse, une petite accoutumance générale.

IV. — ACCOUTUMANCE INTRAPERITONÉALE

1° ACCOUTUMANCE DIRECTE.

Nette si on a soin de laisser reposer le péritoine au moins trois jours (la dose mortelle s'élève de 2 ctgr. par kgr.). Cette accoutumance dure plus d'une semaine; il survient souvent ensuite des signes de cachexie.

2° ACCOUTUMANCE INDIRECTE

a) *Ingestion primitive.*

Première dose : buccale.

Deuxième dose : intrapéritonéale.

L'accoutumance n'apparaît qu'au troisième jour. Au deuxième jour, la dose mortelle est inchangée. Au premier jour qui suit l'ingestion, elle est abaissée.

b) *Injection primitive intracardiaque.*

Première dose : intracardiaque.

Deuxième dose : intrapéritonéale.

Accoutumance assez nette : la dose mortelle s'élève de 1 à 2 ctgr./kgr.

c) *Injection primitive intrapleurale.*

Première dose : intrapleurale.

Deuxième dose : intrapéritonéale.

d) *Injection primitive sous-cutanée.*

Première dose : sous-cutanée.

Deuxième dose : intrapéritonéale.

N'influent en rien sur la dose nécessaire à entraîner la mort.

V. — ACCOUTUMANCE INTRACARDIAQUE

1° ACCOUTUMANCE DIRECTE.

Première dose : intracardiaque.

Deuxième dose : intracardiaque.

Dans les jours qui suivent une première intracardia-

que, la dose mortelle pour la deuxième injection intracardiaque s'abaisse notablement (1 et souvent 2 ctgr. par kgr.).

2° ACCOUTUMANCE INDIRECTE.

a) *Ingestion primitive.*

Première dose : buccale.

Deuxième dose : intracardiaque.

b) *Injection primitive sous-cutanée.*

Première dose : sous-cutanée.

Deuxième dose : intracardiaque.

c) *Injection primitive intrapleurale.*

Première dose : intrapleurale.

Deuxième dose : intracardiaque.

d) *Injection primitive intrapéritonéale.*

Première dose : intrapéritonéale.

Deuxième dose : intracardiaque.

Ces quatre voies abaissent constamment la dose mortelle.

En résumé, deux voies se différencient nettement en ce qu'elles ne donnent lieu à aucune accoutumance,

directe ou indirecte ; bien au contraire, les animaux paraissent plus sensibles ; l'explication est simple pour la voie sous-cutanée : les escarres suppurent et lèsent beaucoup le foie. Nous ne nous expliquons pas le fait pour la voie intracardiaque.

Les trois autres voies donnent lieu à une accoutumance due principalement à un processus de résistance locale, le fluorure de sodium étant un caustique susceptible de déterminer des modifications des tissus avec lesquels il entre en contact. S'il n'existe pas d'accoutumance nette due à un processus de résistance générale, c'est probablement que les fluorures s'accumulent dans le tissu osseux, s'immobilisent et sont tolérés comme des corps étrangers, sans plus.

VUE D'ENSEMBLE SUR LA TOXICITÉ BRUTE DES DÉRIVÉS DU FLUOR

Parmi les fluorures alcalins, seul le fluorure acide d'ammonium présente toujours une toxicité appréciable : elle est due, comme nous l'avons dit déjà, au fait que ce fluorure est plus ou moins mêlé d'HF. C'est qu'en effet la toxicité des bifluorures est grande : or, les bifluorures ne sont que des fluorures à la formule desquels HF est adjoind. Les fluorures insolubles sont en général, en raison même de leur état physique, dépourvus de toxicité sur toute l'échelle. Parmi les fluorures solubles restants, l'argent dont nous avons lu qu'il était très peu toxique (travaux italiens) et l'antimoine qui n'est que peu soluble, se détachent nettement et par leur toxicité et par leur causticité.

Les fluosilicates voient leur pouvoir toxique diminuer du règne végétal au règne animal, et, parmi celui-ci, des formes les moins élevées aux formes les plus hautes.

En bref, la toxicité brute des dérivés du fluor a été exagérée.

L'étude des variations de la toxicité de FNa nous a permis de confirmer des faits déjà connus et d'apporter notre contribution à la connaissance des réactions

intimes provoquées dans l'organisme par l'apport d'un toxique étranger.

Les lois de toxicité établies par Rabuteau (les métaux sont d'autant plus actifs que leur poids atomique est plus élevé) ne s'appliquent pas ici, non plus que celles de Richet, d'après lesquelles, parmi les métalloïdes, le fluor devrait être le moins toxique alors qu'en réalité il est le plus toxique.

DEUXIÈME PARTIE

INTOXICATIONS CHRONIQUES DUES AUX DÉRIVÉS DU FLUOR

Chez le cobaye, après une période d'accumulation inapparente du fluor dans les systèmes osseux et dentaire, survient une cachexie mortelle.

Chez l'homme, on a observé des lésions surtout dentaires qui paraissent également avoir pour agent causal le fluor.

Ce sont les cachexies fluoriques du cobaye que nous nous proposons d'étudier dans cette deuxième partie.

Dans le premier chapitre, nous rapporterons quelques expériences restées à l'état d'ébauches et destinées primitivement à nous diriger dans telle ou telle voie.

Le chapitre II sera l'étude de la fluorose calcique.

Les chapitres III et IV traiteront des fluoroses magnésienne et strontique.

Le chapitre V nous montrera la fluorose sodique.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous comparerons les données expérimentales aux données cliniques humaines.

CHAPITRE I

INTOXICATIONS CHRONIQUES

Afin de juger d'emblée lesquels parmi les dérivés du fluor étaient susceptibles de donner des intoxications chroniques, nous avons donné à des séries de cobayes une dose uniforme faible de ces dérivés : 10 mmgr. par jour per os. Nous avons pu ensuite reprendre plus complètement l'étude des fluorures de sodium, calcium, magnésium et strontium. La carence des crédits nous a empêché de poursuivre l'étude des autres.

1° FLUORURES ALCALINS.

Le fluorure de potassium se rapproche à tous points de vue du fluorure de sodium.

Le fluorure d'ammonium donne une fluorose assez rapide, avec lésions congestives intenses étendues à tous les organes, lésions dentaires très marquées, calcification osseuse totale sans productions anormales.

Le fluorure de lithium, bien qu'insoluble, provoque une cachexie très rapide. Les lésions sont du même type.

	Poids		Durée	Dose totale
	Initial	Final		Ingérée
Fluorures de :			jours	Gr.
Sodium	415	607	(Sacr.) 120	1,200
Potassium.	350	675	— 120	1,200
Ammonium.	557	420	87	0,870
Lithium	505	352	43	0,430
Témoin	525	700	(Sacr.) 120	—

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Testi. (2)	Rate	Foie
Fluorures :							
Sodium	2,350	5,170	0,410	5,720	3,450	0,525	—
Potass.	2,150	4,950	0,450	5,160	4,300	0,640	19,820
Amm.	1,380	5,900	0,480	5,550	2,880	0,270	12,570
Lithium	2,860	4,700	0,720	4,270	3,260	0,540	10,190

2° FLUORURES ALCALINO-TERREUX.

Après 100 jours, les cobayes étaient normaux.

	Poids		Durée	Dose tot
	Initial	Final		Ingérée
Fluorures de :				
Magnésium	375	495	100 (Sacr.)	1 gr.
Strontium	422	566	100 —	1 gr.
Baryum	445	497	100 —	1 gr.
Témoin	403	510	100 —	—

3° FLUORURES DES GROUPES RESTANTS.

Les fluorures d'argent, d'antimoine, de zinc, de plomb et d'aluminium ne nous ont pas donné d'intoxi-

cation après 100 jours, soit après absorption d'un gramme.

Le fluorure de chrome a déterminé une fluorose mortelle en 111 jours; avec lésions dentaires et osseuses beaucoup moins intenses que celles des fluorures alcalino-terreux. Son action toxique est surtout hépatique.

	Poids Initial	Poids Final	Durée (jours)	Dose tot. Ingérée Gr.
Fluorures de :				
Chrome	580	343	111	1,110
Argent	507	538	100 (Sacr.)	1,000
Antimoine	530	555	100 —	1,000
Témoin	528	550	100 —	—
Fluorures de : Zinc	533	565	100 —	1 Gr.
Plomb	537	597	100 —	1 Gr.
Aluminium	624	560	100 —	1 Gr.
Témoin	600	673	100 —	—

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Testic. (2)	Rate	Foie
Fl. de Chr.	1,210	4,280	0,400	3,350	3,130	—	8,650
Témoin . .	2,050	4,830	0,480	5,650	4,430	0,550	24,760

4° BIFLUORURES.

Les bifluorures provoquent des fluoroses de même type que les fluorures alcalins, avec tendance à l'égalisation dans l'évolution et les lésions.

Congestion intense de tous les organes.

Les lésions dentaires sont minimales, le biseau des incisives s'émousse et les molaires supérieures s'usent plus rapidement que d'ordinaire. Les lésions osseuses

n'apparaissent pas non plus : en effet, la fluorose est trop rapidement mortelle pour que des lésions osseuses et dentaires aient le temps de se constituer.

	Poids		Durée Jours	Dose tot. Ingérée.
	Initial	Final		
Bifluorures de :				Gr.
Sodium	433	323	44	0,440
Potassium	442	300	40	0,400
Ammonium	710	460	42	0,420
Témoin	415	502	44	—

	Cœur	Poumons	Surr.	Reins	Testic.	Rate	Foie
			(2)	(2)	(2)		
Bifluorures de :							
Sodium	—	—	0,480	3,860	—	0,200	9,780
Potass.	1,730	3,350	0,780	3,925	2,910	0,415	9,940
Amm.	—	—	0,440	6,780	1,980	0,340	12,240
Témoin	—	—	0,440	5,030	—	0,490	21,670

5° FLUOSILICATES.

Deux fluosilicates seulement ont été expérimentés : calcium et magnésium. Ils paraissent plus toxiques que les fluorures. Le foie est lésé. Ici encore, il existe une grosse congestion splachnique.

Os et dents ont été perdus.

	Poids		Durée Jours	Dose tot. Ingérée
	Initial	Final		
Fluosilicates de :				
Calcium	382	278	58	0,580
Magnésium	470	376	77	0,770
Témoin	407	514	77	—

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Testic. (2)	Rate	Foie
Fluosilicates de :							
Calc. . .	0,820	3,750	0,310	3,950	1,950	—	8,800
Magn. . .	1,450	5,460	0,520	4,820	3,530	0,320	10,760
Témoin ..	1,300	5	0,400	4,720	3,850	0,540	19,400

Tous les dérivés du fluor semblent donc donner une intoxication mortelle par voie buccale, avec de faibles doses suffisamment prolongées. Si les fluorures des groupes restants n'ont pas abouti à la mort, c'est uniquement parce que la dose ingérée — 10 mmgr. — était trop faible : en effet, dans cette expérience, strontium et magnésium ne sont pas morts, alors que ces deux corps donnent des fluoroses. Il est probable qu'il en est de même pour les autres.

CHAPITRE II

FLUOROSE CALCIQUE

La fluorose calcique est la plus importante des intoxications chroniques dues aux sels de fluor. Seule, en effet, elle présente un intérêt humain : elle a été constatée chez les ouvriers manipulant la cryolithe.

Velu, dès 1931, puis Speder, à partir de 1935, attirèrent l'attention sur des altérations dentaires survenant dans les régions phosphatées du Maroc, le dar-mous, et attribuèrent ces lésions au fluorure de calcium dissous dans l'eau de boisson.

En Amérique, Dean Mc. Smith, Lantz, H.-V. Smith, étudièrent une dystrophie dentaire, l'émail tacheté, dont ils rendent responsable le fluorure de calcium.

Nous avons donc repris la question chez le cobaye en cherchant à déterminer une cachexie mortelle par les voies buccale, sous-cutanée et intrapéritonéale, et nous avons pu constater ainsi les lésions osseuses, dentaires et somatiques provoquées par le fluorure de calcium dans chacune de ces variétés.

I. — FLUOROSE CALCIQUE PAR VOIE BUCCALE

Dans l'étude de cette fluorose calcique, nous avons d'abord établi l'influence de la dose de fluorure de calcium ingérée quotidiennement, puis cherché s'il existait des facteurs accessoires susceptibles de faire varier l'évolution de cette intoxication, ensuite associé au fluorure de calcium les sels de calcium et de magnésium à localisation osseuse possible. Nous avons enfin constaté des lésions osseuses, dentaires et somatiques.

I. — CONDITIONS D'INTOXICATION.

A. — INFLUENCE DE LA DOSE.

Dans une communication avec P. Simonin (1), nous avons établi les points suivants :

a) Les faibles doses (inférieures à 10 mmgr. par jour) ne provoquent pas la fluorose calcique.

b) Les doses allant de 10 à 25-30 mmgr. par jour semblent donner une fluorose dont la durée est conditionnée en une large mesure par la quantité de fluorure de calcium ingérée.

(1) P. SIMONIN et A. PIERRON. — *C.-R. Soc. Biologie*. Tome CXXIV, 1937, page 135.

c) La dose de 25 à 30 mmgr. (quel que soit le poids du cobaye) peut être considérée comme la dose maximum assimilable. La quantité de F^2Ca ingérée en sus paraît indifférente à l'organisme.

Nous n'ajouterons qu'un fait : un des cobayes ayant résisté fut gardé. Après plus d'un an, il est apparu sur le côté gauche du cou deux petits ganglions calcifiés. La santé de ce cobaye reste excellente.

B. — FACTEURS ACCESSOIRES D'INTOXICATION.

Dans une autre communication (1), nous avons montré que :

a) L'heure d'ingestion paraît ne pas avoir d'importance.

b) Le poids de l'animal, à dose égale, semble influencer l'évolution de l'intoxication, la résistance de l'animal croissant avec son poids.

c) La concentration ne joue aucun rôle.

d) Il n'existe pas d'impuretés agissantes.

e) Les doses données en plusieurs fois agissent mieux qu'une dose égale donnée en une seule fois, ce qui cadre bien avec l'idée d'une dose maximum assimilable.

f) Si l'on suspend l'administration du F^2Ca dès les premiers signes d'intoxication, cette intoxication n'en

(1) P. SIMONIN et A. PIERRON. — *C.-R. Soc. Biologie*. Tome CXXIV, 1937, page 669.

continue pas moins au même rythme, et la mort survient dans les mêmes limites que si l'on avait continué d'administrer le produit. Les choses se passent comme si le $F^{2}Ca$ s'accumulait dans le tissu osseux.

g) Aux données de cette communication, nous pouvons ajouter l'influence de la grossesse : la femelle grosse résiste mieux, elle met bas des petits parfaitement conformés, à croissance normale; elle allaite fort bien pendant une quinzaine de jours, puis brutalement et avec une rapidité déconcertante, la cachexie apparaît, même si on arrête l'administration du $F^{2}Ca$ à partir de l'accouchement, alors que l'animal paraît en excellente santé.

C. — INFLUENCE DE L'ADJONCTION D'AUTRES SELS.

Dans cette suite d'expériences, nous avons recherché si l'adjonction de certains sels à action en principe synergique pouvait influencer, dans un sens ou dans l'autre, l'évolution de la fluorose calcique. Nous avons ainsi étudié :

1° L'action des phosphates mono, bi et tricalciques, du chlorhydrophosphate de chaux, de la chaux éteinte, des carbonate, silicate, sulfate, chlorure et peroxyde de calcium.

2° L'action des chlorure et fluorure de magnésium.

65 cobayes mâles furent divisés en 13 lots de 5, chaque lot ayant pour objet l'étude de l'un des corps précités, associé ou non au fluorure de calcium : c'est ainsi que, pour le lot du chlorure de calcium, par

exemple, des 5 cobayes. l'un est témoin, le second ingère 50 mmgr. de chlorure de calcium chaque jour, le troisième ingère en plus des 50 mmgr. de chlorure de calcium 10 mmgr. de F^2Ca , le quatrième et le cinquième respectivement 20 et 30 mmgr de F^2Ca en plus des 50 mmgr. de chlorure de calcium.

D'autre part, des cobayes qui servaient de tests d'intoxication fluorée ingèrent, les uns 10, les autres 20, d'autres enfin 30 mmgr. de F^2Ca par jour.

Voici les chiffres obtenus :

1° Sels de calcium.

F^2 . Ca per os.....	0	10	20	30	Tém ^s
F^2 . Ca : moyenne (jours)		90-110	60-80	45-60	108
<i>Phosphate</i> (poids initial).	620	608	403	718	526
<i>Monocalc.</i> (poids final) ..	772	372	247	387	640
50mmgr. (nomb. de jours).	103	84	50	54	69
<i>Phosphate bicalcique</i> ..	690	566	506	849	390
(50 mmgr.)	734	312	272	486	683
	108 (acc.)	59	68	42	137
<i>Phosphate tricalcique</i> ..	990	448	675	420	527
(50 mmgr.)	958	275	344	328	662
	145	76	75	51	75
<i>Chlorhydro-phosphate</i> ..	875	570	710	542	538
(50 mmgr.)	875	385	375	313	549
	108	77	67	62	20
<i>Chlorure de Calcium</i> ..	323	382	566	408	428
(50 mmgr.)	580	397	330	278	643
	172	166	50	56	153

<i>Sulfate de calcium</i>	417	492	490	568	445
(50 mmgr.)	655	342	338	354	624
	125	90	45	56	71
<i>Carbonate de calcium</i> ..	450	450	672	462	511
(50 mmgr.)	580	300	393	557	680
	167	94	45	73	90
<i>Silicate de calcium</i>	453	455	485	547	696
(50 mmgr.)	615	248	325	373	790
	113	103	67	50	70
<i>Ca O</i>	359	475	480	405	478
(50 mmgr.)	598	289	294	240	538
	102	61	56	39	68
<i>Ca O²</i> (50 mmgr.)	590	717	660	490	390
	708	402	394	317	683
	122	122	63	67	172

Cette expérience nous montre que, donnés seuls, les sels de calcium ne paraissent pas se localiser sur le tissu osseux normal et n'activent pas la minéralisation du squelette. Donnés en même temps que le fluorure de calcium, ils n'entravent pas l'action de ce dernier et la minéralisation se produit purement et simplement comme si le fluorure de calcium était seul ingéré. Ils n'ont pas même une action synergique.

2° Sels de magnésium.

	Poids Initial	Poids Final	N. de Jours	
a) Cl ² Mg seul : 50 mmgr.	468	752	144	Sacrifice
Cl ² Mg 50 + F ² Ca 10	456	303	102	
Cl ² Mg 50 + F ² Ca 20	345	271	51	
Cl ² Mg 50 + F ² Ca 30	506	322	66	
Témoin	567	601	56	Sacrifice

L'adjonction de chlorure de magnésium n'a aucune influence.

	Poids Initial	Poids Final	N. de Jours	Dose Totale
b) Association $F^2Ca + F^2Mg$ au mêmes doses :	—	—	—	Gr.
10 + 10	379	265	45	0,900
20 + 20	428	300	50	2 »
50 + 50	460	247	59	5,900
100 + 100	545	339	45	9 »
200 + 200	533	352	61	24,400
Témoin . . .	616	678	61	—

L'évolution fut banale, mais du point de vue osseux, cette association paraît donner des lésions beaucoup plus intenses que l'un ou l'autre de ces deux fluorures employés seuls (planche IV, 200 + 200).

De cette longue expérience il ressort que le fluorure de calcium joue pour le tissu osseux un rôle sinon exclusif, du moins prépondérant.

II. — LÉSIONS CARACTÉRISTIQUES DE L'INTOXICATION.

A. — LÉSIONS OSSEUSES.

Les os des cobayes morts de fluorose calcique sont blancs, brillants, lorsque l'intoxication n'a pas duré plus de 40 jours, ternes lorsqu'elle a duré plus long-

temps. Ces os sont secs, dépourvus de graisse et ont perdu toute élasticité. Leur résistance à la rupture est celle de l'os normal.

On observe assez souvent, lorsque l'intoxication a été prolongée, une vascularisation intense au niveau des cartilages de conjugaison. Ces os ne sont pas déformés.

Rarement, on observe des exostoses dont le siège d'élection est l'extrémité supérieure du radius et l'extrémité inférieure de l'humérus. Exceptionnellement, ces exostoses siègent sur la ligne bitrochantérienne du fémur et la tête du cubitus. Les synostoses radio-cubitales n'intéressent que 2 ou 3 millimètres.

Plus rare encore est l'épaississement du fût tibial.

En sacrifiant les animaux en cours d'expérience, on constate que la minéralisation commence par l'humérus pour le membre antérieur, le fémur pour le membre postérieur. Ce sont ensuite les os de l'avant-bras et de la jambe, puis les segments inférieurs des membres.

Pour chacun des os, cette minéralisation se fait suivant le processus normal que le fluorure de calcium ne paraît qu'accélérer. L'intoxication, en effet, ne commence que lorsque le squelette est complètement minéralisé. Si l'on prend des cobayes de même portée, en fin d'expérience, les os des cobayes traités ont une longueur inférieure de 3 à 4 millimètres à ceux des témoins, mais il faut tenir compte du fait que, pendant les quinze derniers jours, les lésions dentaires sont apparues et empêchent l'alimentation de se faire normalement.

B. — LÉSIONS DENTAIRES.

Les lésions dentaires apparaissent tardivement, toujours après minéralisation complète du squelette. Elles sont intenses et se constituent très rapidement.

Incisives.

Le biseau normalement très aigu des incisives inférieures s'émousse progressivement. Il disparaît, à partir du moment où les lésions dentaires apparaissent, en 5 à 7 jours. A la dernière période de l'intoxication, il y a en outre augmentation de la courbure de l'incisive (planche 1).

Les lésions des incisives supérieures sont peu marquées : le biseau s'émousse, la dent s'allonge et se recourbe.

Molaires.

Les lésions des molaires apparaissent très peu de temps avant les lésions des incisives. On peut distinguer plusieurs stades dans leur évolution (planche 1).

Tout d'abord, les molaires de la mâchoire supérieure s'usent, et la ligne d'usure forme un angle aigu avec le rebord alvéolaire, les dents postérieures ne le dépassant plus, alors que les molaires antérieures le dépassent encore de 3 à 4 millimètres. Pendant ce temps, les molaires inférieures subissent un allongement régulier, les sillons dentaires s'effacent et la dent devient compacte.

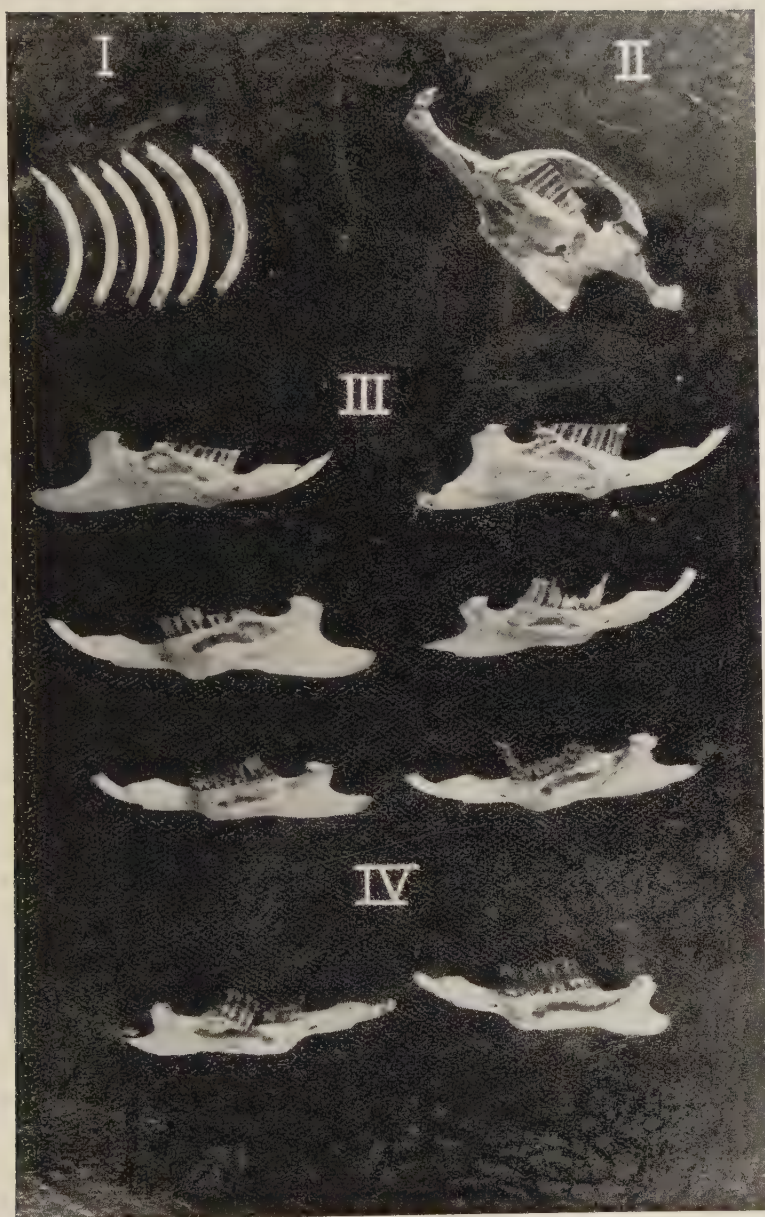
Dans un deuxième stade, les molaires de la mâchoire inférieure s'usent suivant deux types de fréquence égale : ou bien de façon très irrégulière, ou bien suivant le type des molaires supérieures du premier stade. Les molaires supérieures, dans ce deuxième stade, repoussent, mais avec une courbure très marquée, à concavité dirigée vers le dehors (planche 1).

Les lésions du troisième stade sont très rares et nécessitent une intoxication de plus de trois mois. Les dents de repousse de la mâchoire supérieure s'usent à nouveau pendant que les molaires de la mâchoire inférieure repoussent avec une forte courbure à concavité dirigée vers le dedans.

A un moment variable suivant l'animal en expérience, durant le stade II, les lésions dentaires, jusqu'alors symétriques, n'obéissent plus, pour les demi-mâchoires de même nom, inférieures ou supérieures, à la loi de symétrie, et aboutissent à des aspects très variés. Cependant, dans le sens vertical, la demi-mâchoire supérieure et la demi-mâchoire inférieure, à gauche ou à droite, se correspondent toujours parfaitement. On conçoit quelles difficultés ces lésions dentaires peuvent créer pour l'alimentation (planche 1).

D'un autre côté, nous n'avons jamais observé les taches dentaires signalées par les auteurs américains, mais leurs expériences étaient faites sur le rat blanc. Cependant, les molaires, sur certains sujets, sont parfois noires aux stades II et III, mais cette coloration est loin d'être la règle.

Planche I



- I Disparition du biseau.
 II Déjétement des dents de repousse.
 III Evolution des lésions des molaires.
 IV Asymétrie des lésions (même machoire)

C. — LÉSIONS SOMATIQUES.

L'amaigrissement constaté au cours de la fluorose calcique correspond à une fonte intense du tissu cellulaire et du tissu musculaire : l'estomac, dont la muqueuse est rosée, très tomentueuse, est toujours vide à l'autopsie, et les intestins ne révèlent que quelques grammes d'aliments, bien digérés cependant.

La *rate* est d'aspect normal; elle pèse en moyenne 0 gr. 300 (chiffres extrêmes 0.180 et 0.540) pour 0 gr. 580 chez les témoins.

Le cœur ne présente pas de lésions particulières : 1 gr. 470 (chiffres extrêmes 0,790 et 2,100) pour 1 gr. 980 (témoins).

Les *poumons* sont rouge vermillon, de poids sensiblement normal, n'allant pas au fond de l'eau (moyenne : 2,740. Chiffres extrêmes : 1,715 et 3,065. Témoins : 3,350).

Le *foie* est considérablement atrophié, de couleur foncée; il pèse en moyenne 10 gr. 910 avec extrêmes de 7 gr. 700 et 12 gr. 120 alors que les témoins ont donné 20 gr. 950.

Une atrophie du même type se manifeste sur les *testicules* (1 gr. 160 avec extrêmes de 0 gr. 350 et 1 gr. 945) au lieu de 2 gr. 020.

Les *reins* sont très vascularisés : 2 gr. 200 (chiffres extrêmes : 1 gr. 410 et 2 gr. 625) pour 2 gr. 850.

Les *surrénales* sont hémorragiques et de poids normal (0 gr. 215, avec extrêmes de 0 gr. 145 et 0 gr. 345, au lieu de 0 gr. 210).

Il a été constaté plusieurs fois une ascite assez abondante et rarement une infiltration gélatiniforme du pancréas.

II. — FLUOROSE CALCIQUE PAR VOIE PARENTÉRALE

Les voies sous-cutanée et intrapéritonéale nous permettant d'éliminer l'action des sucs digestifs, nous avons poursuivi l'étude de la fluorose calcique sous cet angle.

I. — FLUOROSE CALCIQUE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE.

Les injections furent faites suivant trois modalités : injections quotidiennes, injections espacées et injection unique.

1° INJECTIONS QUOTIDIENNES.

Une série de cobayes mâles reçurent du F^2Ca en milieu physiologique à des doses allant de 10 à 200 mmgr. par jour. Les injections furent faites sans interruption.

Quelle que soit la dose injectée, l'animal meurt toujours dans le même temps (en moyenne 80 jours), la durée de la survie étant notablement plus longue que dans le cas d'intoxication par voie buccale.

		Poids Initial	Poids Final	Nombre de Jours	Dose totale Reçue
		Gr.	Gr.	Sacr. après	
Témoin	Mâle	338	583	80 jours	
10 mmgr.	—	316	274	77	0 gr. 760
20 —	—	320	288	80	1 gr. 580
30 —	—	453	312	81	2 gr. 400
40 —	—	489	349	81	3 gr. 200
50 —	—	503	355	74	3 gr. 650
60 —	—	492	309	77	4 gr. 560
70 —	—	487	310	68	4 gr. 690
80 —	—	480	290	67	5 gr. 200
90 —	—	632	400	49	4 gr. 320
100 —	—	800	482	72	7 gr. 100
150 —	—	687	475	60	8 gr. 350
200 —	—	652	470	65	13 gr. 800
Témoin	—	279	485	77	

L'allure clinique de cette fluorose est la même que par voie buccale, mais se manifeste un peu plus tard; le fluorure se résorbe très facilement et de plus en plus vite. Après 30 ou 40 injections, des abcès se forment souvent au lieu d'injection.

Cette variété de fluorose calcique est surtout intéressante par les lésions qu'elle provoque, non pas tant par les lésions somatiques, qui sont celles de la fluorose par voie buccale, et dont les moyennes de poids d'or-

ganes ci-dessous donneront l'idée, que par les lésions osseuses :

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Testi (2)	Rate	Foie
Témoins . .	1,480	4,300	0,450	4,580	2,430	0,610	—
Traités . . .	1,510	6,320	0,440	3,840	1,030	0,310	12,140

Au point de vue dentaire, nous n'avons pas observé le stade I, quelquefois le stade II, souvent le stade III. Les lésions, qui sont exactement les mêmes que celles que l'on peut voir au cours de la fluorose calcique par voie buccale, ne sont donc pas dues à des effets locaux, puisqu'à aucun moment le fluorure de calcium n'est ici en contact avec les dents.

Les lésions osseuses sont intenses (planches II et III). Les os sont encore très blancs, durs, mais la caractéristique essentielle est la présence d'exostoses.

Les os du crâne sont particulièrement épais dans la région occipitale, les vaisseaux ont des trajets très visibles sur les pariétaux. Il existe parfois des exostoses au point inférieur d'articulation des deux demi-mâchoires inférieures et sur la face interne de ces mâchoires inférieures. L'arcade sourcilière forme une sorte de visière.

Les vertèbres présentent de petites exostoses aux points d'articulation.

Le sternum est poreux, très épais.

Les côtes ont des lésions d'hyperostose à l'articulation costo-vertébrale.

Sur l'omoplate et l'os iliaque, épaississements des tubérosités avec extension de la zone d'insertion musculaire.

Planche II



Lésions osseuses . F2 Ca sous-cutané.

T = témoins.

Planche III



Lésions osseuses d'un cobaye ayant reçu 200 mmgr. par jour de F₂ Ca sous-cutané pendant 65 jours.

St = sternum.

C = côte.

Mais les lésions sont surtout marquées sur les membres. Au membre supérieur, sur l'humérus, on constate des exostoses sur la tubérosité antérieure, le bord antérieur, le bord interne et l'extrémité inférieure sus-glénoïdienne. L'extrémité inférieure du radius et du cubitus est rarement élargie, mais l'extrémité supérieure du cubitus peut atteindre un volume très anormal. Carpe, métacarpe et phalanges sont souvent indemnes.

Au membre inférieur, le fémur reste normal à son extrémité inférieure, mais la tubérosité antérieure, le col et la ligne bitrochantérienne présentent souvent des productions anormales. Le tibia est presque toujours épaissi en fût, le péroné a un diamètre irrégulier. La rotule peut montrer de grosses exostoses. Parmi les os du tarse, seul le calcanéum est lésé, les métatarsiens restent souvent normaux.

Lorsque l'intoxication a duré longtemps (planche III, 200 mmgr. par jour), presque tous les os présentent des lésions.

D'après la localisation des hyperostoses, il semble que le F^2Ca ait tendance à se porter au niveau des points plus vascularisés ou physiologiquement traumatisés (Surfaces articulaires, points d'insertion des muscles).

2° INJECTIONS ESPACÉES.

Si les injections sont faites tous les cinq ou dix jours, la durée de l'intoxication est plus longue.

		Poids		N. de Jours	Dose tot Reque
		Initial	Final		
		—	—	—	Gr.
100 mmgr. Fem.	tous les 5 jours	400	255	93	1,900
id.	id.	615	329	89	1,800
200 mmgr. Fem.	tous les 10 jours	405	306	63	1,400
id.	id.	600	432	59	1,200

Les lésions dentaires furent des stades II et III, la calcification totale, avec ébauches d'exostoses.

Poids des organes (moyenne) :

Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Rate	Foie
—	—	—	—	—	—
4,210	5,800	0,390	4,720	0,470	13,240

L'expérience fut reprise un peu différemment. De 6 cobayes nés le même jour, nous avons gardé deux témoins et injecté aux quatre autres, à partir du douzième jour :

Au premier, 50 mmgr. de F^2Ca tous les 5 jours.

Au deuxième, 100 mgr. de F^2Ca tous les 10 jours.

Au troisième, 150 mmgr. de F^2Ca tous les 15 jours.

Au quatrième. 200 mmgr. de F^2Ca tous les 20 jours.

	Poids Initial (12 ^e jour)	Poids Final	Nombre de jours	Dose Totale Reque	Rythme des Injections
	—	—	—	—	—
1 ^{er} Cobaye	141	200	74	0 gr. 750	50/5
2 ^e —	121	200	105	1 gr. 000	100/10
Témoin	135	438	105	—	—
3 ^e Cobaye	122	184	97	1 gr. 050	150/15
4 ^e —	127	209	87	1 gr. 000	200/20
Témoin	118	458	105	—	—

On voit beaucoup mieux ici l'influence de la répétition des injections et comment il n'est pas indifférent de donner 200 mmgr. tous les 20 jours ou quatre fois 50 mmgr. durant les mêmes 20 jours.

Evolution clinique et lésions de la fluorose banale :

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Testi. (2)	Rate	Foie
Témoin	1,040	2,850	0,320	3,380	—	0,400	11,120
Témoin	1,530	6,420	0,340	4,680	2,840	0,480	16,000
50 mmgr.	0,910	3,120	0,270	2,240	—	0,310	7,800
100 —	1,060	2,260	0,290	2,680	—	0,130	6,320
150 —	1,090	2,280	0,340	2,150	—	0,130	6,800
200 —	0,920	2,880	0,280	2,860	1,580	0,170	16,250

Les lésions dentaires sont au stade II. Le squelette n'est pas entièrement minéralisé.

Enfin, pour déterminer la dose minimum mortelle par voie sous-cutanée, nous avons refait une expérience similaire, mais en suspendant les injections quand la dose totale injectée atteignit 0 gr. 500, 0 gr. 700, 0 gr. 800 et 1 gr.

			Poids		Nombre de jours	Dose tot. Reçue
			Initial	Final		
100 mmgr.	tous les	5 jours	590	274	95	0,500
—		id.	665	—	105	0,600
200 mmgr.	tous les	10 jours	471	440	Sacr. 105	0,800
—		id.	808	—	98	1,000

Seul le cobaye ayant reçu la dose la plus faible de fluorure de calcium est mort de fluorose avec lésions classiques. Deux autres sont morts accidentellement; le dernier, qui reçut 0 gr. 800, fut sacrifié.

Lésions dentaires du stade II et minéralisation du squelette presque complète.

3° INJECTION UNIQUE.

En suivant les courbes de poids des cobayes ayant reçu une injection unique suffisante de $F^{2}Ca$, on s'aperçoit qu'après 50 jours en moyenne apparaît une fluoro rose calcique qui se termine presque toujours par la mort.

Gr./Kgr.	Doses Injectées	Poids Initial	Poids Final	Nombre de jours
<i>F².Ca techn.</i>				
1 gr.	0,372	372	440	119 (Sacr.)
2 - -	1,500	750	835	126 —
3 —	1,240	412	602	123 —
Témoin	—	325	516	130 —
4 gr.	1,820	454	505	123 —
4 gr. 500	1,580	360	255	72 (Mort)
5 gr.	2,125	425	556	127 (Sacr.)
10 —	7,320	732	395	77 (Mort)
20 —	6,700	335	265	23 (Mort)

Gr. / Kgr.	Doses Injectées	Poids Initial	Poids Final	Nombre de jours
<i>F².Ca pur :</i>				
1 gr.	0,695	695	755	47
1 ¹ gr. 500	0,728	485	500	(Sacr.) 110
2 gr.	0,948	474	350	54
Témoin	—	490	301	66
2 gr. 500	1,212	485	470	(Sacr.) 110
3 gr.	1,158	386	222	66
3 gr. 500	2,152	615	310	69
4 gr.	2,240	560	362	53
5 gr.	2,150	430	325	60
10 gr.	4,400	440	266	60
15 gr.	5,130	342	228	54
20 gr.	6,400	320	225	41

Ces expériences ayant été faites sur des femelles, nous avons constaté que, pour des doses qui normalement n'entraîneraient pas la mort, un avortement ou un accouchement devient fatal. Tout se passe comme si le $F^{2}Ca$ était libéré en petites quantités et d'une manière continue, et c'est lorsque tout le squelette est fixé que l'intoxication commence. Si la quantité injectée a été supérieure à la quantité nécessaire à fixer le squelette, le $F^{2}Ca$ se comporte comme un toxique et détermine la fluorose.

Les os des cobayes sacrifiés 110 à 130 jours après l'injection unique étaient absolument normaux, que le fluorure de calcium soit technique ou pur. Il est vrai que souvent un abcès se formait au point d'injection et que du produit se trouvait ainsi éliminé si l'abcès s'ouvrait au dehors.

Pour les plus faibles doses, les dents restèrent normales : à partir de 3 grammes, même si le cobaye dut être sacrifié, lésions du stade II.

Chaque fois que la fluorose fut fatale, les dents relevèrent du stade II, et la minéralisation fut totale presque toujours; rarement, on trouva de petites exostoses.

Les lésions somatiques furent celles de la fluorose pour les animaux morts du fait de l'expérience; elles n'apparurent pas chez les sacrifiés.

Voici les moyennes des poids des organes chez les témoins, les sacrifiés et les morts par cachexie :

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Rate	Foie
Témoins	1,315	4,650	0,330	4,415	0,560	17,390
Sacrifiés	1,380	3,850	0,460	4,230	0,680	16,860
Intoxiqués	1,310	4,730	0,585	3,850	0,370	10,980

II. — FLUOROSE CALCIQUE PAR VOIE INTRAPÉRITONÉALE.

Le fluorure de calcium paraît se résorber facilement dans le péritoine. Les lésions constatées ainsi que l'évolution de la cachexie relèvent de la fluorose. Mais nous avons dû abandonner cette voie, car il est évident que des adhérences se forment quand on injecte tous les jours un corps insoluble dans une séreuse.

Cinq cobayes mâles furent mis en expérience : quatre reçurent tous les jours, par voie péritonéale, respectivement 10, 20, 50 et 100 mmgr. de fluorure de calcium.

Dose journalière	Poids		Nombre de jours	Dose totale Reçue
	Initial	Final		
Témoin	430 gr.	717 gr.	sacrifié après 90 jours	
10 mmgr.	345 —	270 —	90 jours	0 gr. 890
20 mmgr.	425 —	284 —	51 jours	1 gr.
50 mmgr.	442 —	268 —	58 jours	2 gr. 850
100 mmgr.	710 —	405 —	69 jours	6 gr. 700

Les lésions dentaires appartenait au stade II pour les trois derniers cobayes, et au stade III pour le premier, dont l'intoxication dura plus longtemps. La minéralisation des os fut totale, sauf pour le cobaye recevant 20 mmgr. chez qui quelques os, métatarsiens et métacarpiens par exemple, n'étaient pas encore entièrement calcifiés.

Des paquets d'adhérences unissaient les anses intestinales entre elles et les reliaient à la paroi abdominale.

Les lésions des organes furent les mêmes que lors de la fluorose par voie buccale.

	Cœur	Poumons	Surr. (2)	Reins (2)	Testi. (2)	Rate	Foie
10 mgr.	1,130	4,900	0,390	3,550	0,610	0,400	8,150
20 —	1,350	5,550	0,420	3,860	0,970	0,210	10,360
50 —	1,350	4,600	0,390	4,220	0,810	0,780	11,960
100 —	1,850	6,700	0,770	5,100	0,720	0,350	9,200

CHAPITRE III

FLUOROSE MAGNÉSIENNE

Le fluorure de magnésium, insoluble comme le fluorure de calcium, est probablement aussi un élément normal du tissu osseux; il provoque chez le cobaye une intoxication chronique qui pourrait être calquée sur la fluorose calcique. Nous l'avons étudié pour les voies buccale et sous-cutanée.

I. — FLUOROSE MAGNÉSIENNE PAR VOIE BUCCALE.

23 cobayes mâles, dont 4 témoins, furent mis en expérience. Les doses ingérées s'échelonnent entre 10 mmgr. et 1 gramme par kilogramme d'animal : comme à l'accoutumée, elles furent données tous les jours et ajustées au poids. Un seul cobaye résista, celui qui ingérait la plus faible quantité de fluorure de magnésium, 10 mmgr./kgr. Tous les autres moururent en des temps comparables aux temps de survie des cobayes intoxiqués par le F^2Ca .

mmgr./Kgr.	Poids Initial	Poids Final	Nombre de jours	Quantité totale (en gr.)	Dose moyenne (en mmgr.)
10	335	407	(Sacr.) 175	0,739	4,22
20	427	310	119	1,175	9,87
30	405	364	78	1,100	14,10
40	507	341	62	1,296	20,89
50	402	282	74	1,683	22,75
60	434	310	60	1,639	27,32
70	485	360	54	1,923	35,43
80	532	318	70	2,773	46,22
90	547	349	60	3,195	54,2
100	425	370	82	4,642	56,6
200	317	252	45	3,006	66,7
300	422	287	54	5,267	97,6
400	292	275	48	6,162	128,5
500	460	342	43	8,947	208
600	553	370	63	18,858	300
700	511	309	68	20,905	307
800	455	264	37	11,765	317,9
900	248	147	31	6,229	200,9
1000	322	234	40	10,618	206,6
Témoin	490	610	70	—	—
—	347	515	119	—	—
—	595	555	175	—	—
—	323	450	40	—	—

Les lésions somatiques sont exactement les mêmes qu'avec le fluorure de calcium, sauf que dans la fluoro-magnésienne il n'existe pas d'atrophie testiculaire.

	Poids moyen	Intoxiqués Poids minimum	Poids maximum	Témoins Poids moyen
Cœur	1,280	1,020	1,830	1,500
Poumons	4,160	4,140	6,020	6,320
Surr. (2)	0,260	0,270	0,500	0,490
Reins (2)	3,960	3,700	4,140	5,900
Testic. (2)	3,050	2,370	3,250	3,650
Rate	0,270	0,210	0,420	0,430
Foie	9,380	5,240	12,970	20,000

Si les lésions dentaires furent du même type et montrèrent les mêmes stades que celles obtenues au moyen du F^2Ca (planche V), les lésions osseuses diffèrent sur certains points de détail (planche IV) : en effet, la minéralisation, sans être toujours totale, est du même type; on constate — quoique plus rarement — des épaisissements en fût du tibia, de petites exostoses, une exagération de volume des tubercules d'insertion musculaire. Une lésion assez caractéristique est un gros élargissement de l'extrémité inférieure du radius et du cubitus (planche IV).

Le fluorure de magnésium paraît donc pouvoir remplacer le fluorure de calcium dans les os.

II. — FLUOROSE MAGNÉSIENNE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE.

Il est impossible de provoquer une fluorose magnésienne par voie sous-cutanée : en effet, que les injections soient faites tous les jours ou à intervalles réguliers, il apparaît, après quelques injections, un état de cachexie avec mort très rapide. A l'autopsie, on

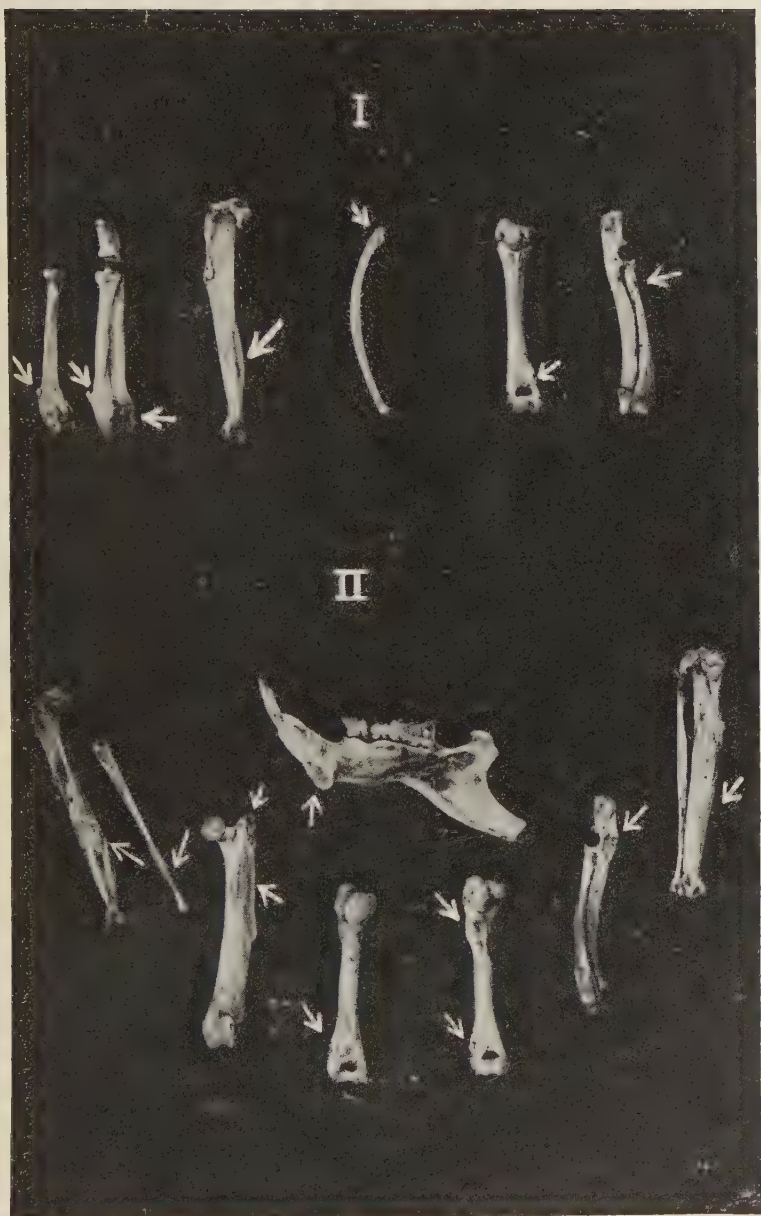
trouve une infiltration sanguinolente, gélatineuse, entre la peau et les plans sous-jacents, et une dégénérescence aiguë du foie.

Si l'expérience est arrêtée après 4 ou 5 injections, l'animal ne meurt pas nécessairement, mais un état cachectique, avec baisse rapide et considérable de poids, survient très vite.

Quand on sacrifie ces animaux cachectiques, on ne retrouve pas au lieu d'injection de fluorure de magnésium, mais de grosses adhérences vascularisées. Il y a atrophie de tous les organes.

Si un nombre suffisant d'injections a pu être fait, on trouve des lésions dentaires aux stades I ou II, et une calcification totale du squelette, avec tendances hyperostotiques.

Planche IV



I Fluorose magnésienne par voie buccale.
 II $F_2 Ca + F_2 Mg$ per os = 200 m gr. par jour.

CHAPITRE IV

FLUOROSE STRONTIQUE

Le fluorure de strontium n'est pas un élément normal du tissu osseux. Cependant, son administration prolongée entraîne une fluorose classique. Nous avons étudié cette fluorose pour les voies buccale et sous-cutanée.

I. — FLUOROSE STRONTIQUE PAR VOIE BUCCALE.

L'expérience est faite sur 23 cobayes mâles dont 4 servent de témoins. Un seul cobaye, qui recevait 30 mmgr. par kgr. et par jour de F^2Sr , a survécu. Tous les autres ont manifesté les signes classiques de la fluorose calcique.

mmgr./Kgr	Poids Initial	Poids final	Nombre de jours	Quantité totale (en g.)	Dose moyenne (en mmgr)
10	643	343	121	0,647	5,34
20	462	260	99	0,824	8,32
30	404	503	(Sacr.) 154	1,940	12,60
40	393	275	154	2,569	16,68
50	350	275	76	1,418	18,65
60	364	279	53	1,383	26,10
70	405	264	52	1,559	29,97
80	372	301	87	2,817	32,38
90	359	262	51	1,763	34,56
100	575	391	39	2,111	54,13
200	538	312	66	3,280	96,67
300	464	316	53	6,639	125,26
400	401	280	52	7,647	147,06
500	322	205	55	8,329	151,44
600	316	220	43	8,098	188,31
700	297	227	46	9,155	199,01
800	392	282	62	17,164	276,85
900	283	226	58	14,729	253,95
1000	310	247	73	22,433	307,30
Témoin	718	582	(Sacr.) 50	—	—
—	430	655	(Sacr.) 154	—	—
—	425	490	(Sacr.) 62	—	—
—	415	524	(Sacr.) 73	—	—

Une fois sur trois, à l'autopsie, fut trouvée une ascite abondante.

L'atrophie testiculaire est manifeste. L'atrophie du foie très intense.

	Poids moyen	Intoxiqués Poids minimum	Poids maximum	Témoins Poids moyen
Cœur	4,030	0,820	1,720	1,420
Poumons	3,680	3,120	4,040	5,680
Surr. (2)	0,340	0,280	0,490	0,350
Reins (2)	4,020	3,320	5,210	4,810
Testic. (2)	1,200	0,530	3,230	2,550
Rate	0,250	0,170	0,450	0,430
Foie	8,250	5,750	13,870	19,800

Les lésions dentaires sont du même type que celles observées pour les autres fluoroses.

La minéralisation du squelette fut presque toujours totale. Rarement quelques ébauches d'exostoses apparurent.

II. — FLUOROSE STRONTIQUE PAR VOIE SOUS-CUTANÉE.

On se trouve en présence des mêmes impossibilités que pour le fluorure de magnésium.

Cependant, chez les animaux morts cachectiques, nous n'avons pas observé de lésions dentaires, et la minéralisation du squelette était à peine plus intense que normalement.

CHAPITRE V

FLUOROSE SODIQUE

Goldemberg, en 1922, avait obtenu des goîtres chez le rat blanc nourri avec une pâtée mêlée de fluorure de sodium; il avait remarqué des signes d'intoxication analogues à ceux observés dans le crétinisme thyroïdien.

H. Cristiani, R. Gautier et P. Chausse, en 1925, ont montré qu'une ingestion prolongée de foin altéré par les vapeurs d'acide fluorhydrique entraînait chez les cobayes une cachexie mortelle qu'ils appelèrent fluorose. Ils étudièrent alors longuement la question, en variant les doses et en employant des fluorures de Na et de NH^4 , et des fluosilicates.

Afin de comparer la fluorose sodique aux autres fluoroses, nous avons intoxiqué des cobayes avec du FNa, suivant notre schéma habituel. Nous faisons ingérer, au moyen de la seringue portée directement dans le pharynx, des doses de FNa allant de 10 milligrammes à 120 milligrammes par kilogramme d'animal. Les

doses sont données en une seule fois et ajustées au poids tous les jours. Nous savons ainsi exactement quelle quantité de toxique est ingérée :

mmgr. / Kgr.	Poids Initial	Poids final	Nombre de jours	Quantité totale (en gr.)	Dose moyenne (en mgr.)
10	378	276	105	0,409	3,94
20	355	282	48	0,352	7,50
20	432	312	37	0,310	8,60
30	467	312	38	0,478	12,93
40	481	479	18	0,325	19,12
50	500	320	32	0,659	20,90
60	560	372	43	1,285	30,60
70	514	280	67	2,032	30,80
70	590	470	39	1,349	35,50
80	595	454	20	0,842	44
80	544	339	51	1,828	36,56
90	635	423	46	2,149	47,7
100	660	507	44	2,550	59,3
110	465	260	36	1,540	44,0
120	414	273	36	1,465	42,12
Témoin	580	660	67	—	—
—	590	615	48	—	—
—	480	527	42	—	—
—	480	611	105	—	—

La marche clinique de la cachexie est celle que les auteurs précités eurent l'occasion d'observer; c'est d'ailleurs la même que celle de la fluorose calcique, mais elle est plus rapidement mortelle.

Les lésions sont les mêmes : cependant, cette fluorose s'accompagne plus volontiers d'épanchements gélatiniformes entre la peau et la paroi abdominale.

Plusieurs fois, nous avons observé une ascite assez abondante.

Le tableau de poids ci-dessous donnera une idée des modifications pondérales des organes, chez les intoxiqués, où nous donnerons le chiffre moyen puis les deux chiffres extrêmes observés, et ensuite chez les témoins dont nous donnerons le chiffre moyen.

	Poids moyen	Intoxiqués Poids minimum	Poids maximum	Témoins Poids moyen
Cœur	1,160	0,850	1,900	1,250
Poumons	4,440	3,400	8,200	5,400
Surr. (2)	0,270	0,172	0,400	0,275
Reins (2)	2,140	1,550	3,900	3,000
Testic. (2)	1,060	0,525	1,750	1,340
Rate	0,310	0,150	0,360	0,800
Foie	12,150	10,010	16,760	24,950

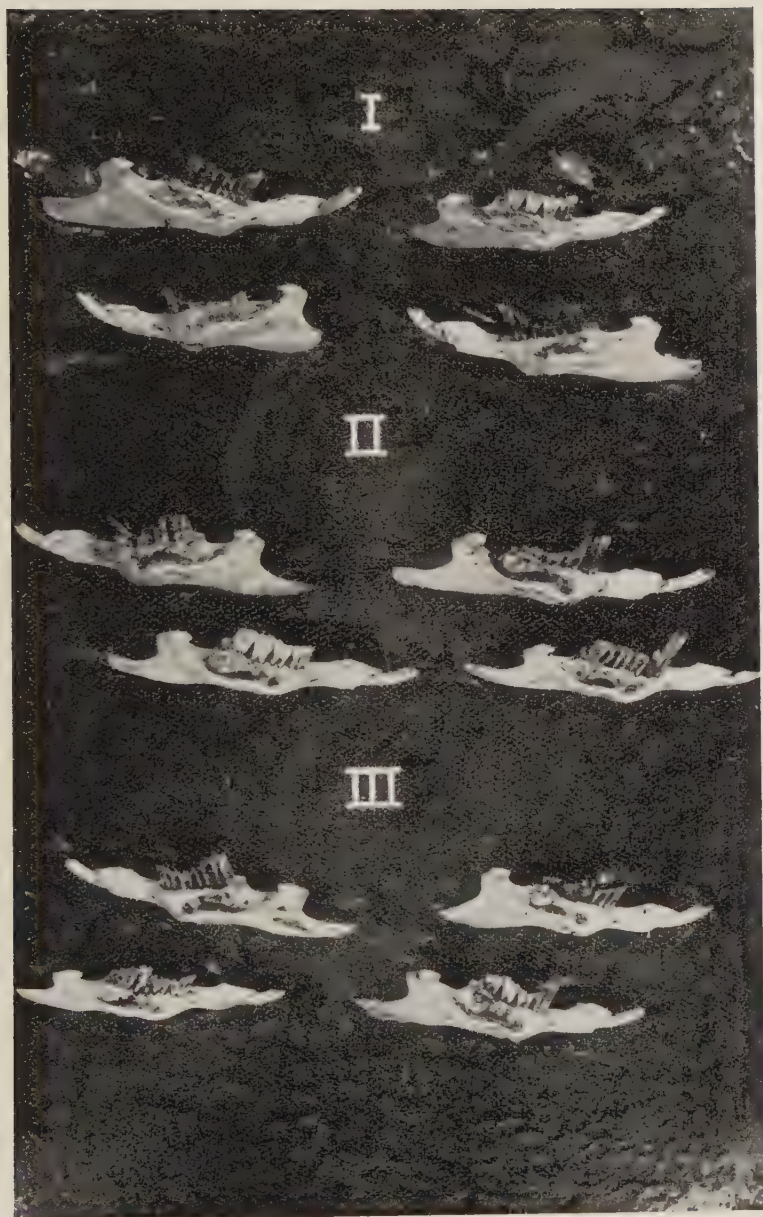
H. Cristiani n'a pas signalé de lésions dentaires : nous avons pour notre part observé exactement toutes les phases des stades I et II. assez rarement du stade III de la fluorose calcique (planche V), ce qui s'explique simplement par la moins longue durée de la cachexie.

H. Cristiani, par contre, a décrit l'os fluoré comme un os difforme avec l'extrémité inférieure boursoufflée et épaissie : si nous avons quelquefois rencontré cet aspect dans la fluorose calcique (tibia en fût), jamais nous ne l'avons vu pour FNa. Pour les cobayes recevant 70, 80, 90, 100 mmgr., calcification totale du squelette; pour les autres, quelques os restent non minéralisés. Une synostose et une ébauche d'exostose furent en outre constatées.

Il est banal de dire que FNa est un décalcifiant, sous prétexte que FNa ne peut rester dans le sang sous cette forme (on l'emploie comme anticoagulant) et précipite les sels de calcium solubles de ce liquide organique à l'état de fluorure de calcium; mais il est admis que F^2Ca est stable, inéliminable, et se fixe sur les os. Donc, si FNa se transforme en F^2Ca , ce nouveau F^2Ca va se fixer sur les os et FNa joue en définitive le rôle de recalcifiant, rôle auquel ne peuvent prétendre les sels de Ca solubles.

Dans nos expériences, nous n'avons jamais constaté de décalcification, même localisée, après administration de FNa, et lorsque l'administration pérorale de ce prétendu décalcifiant a pu être suffisamment prolongée, la minéralisation du squelette fut exactement la même qu'avec F^2Ca .

Planche V



- I Fluorose sodique par voie buccale.
II Fluorose magnésienne par voie buccale.
III Fluorose strontique par voie buccale.

CHAPITRE VI

DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET DONNÉES HUMAINES

L'étude expérimentale des fluorosés nous montre que ces intoxications chroniques, qu'elles soient dues à des fluorures solubles ou à des fluorures insolubles, affectent dans leurs grandes lignes la même évolution et donnent, quel que soit le métal, des lésions osseuses et dentaires très comparables, souvent identiques; cette similitude lésionnelle met en évidence le rôle de l'ion fluor et fait de cet élément le seul responsable.

Mais si nous voulons comparer les constatations expérimentales avec les lésions humaines qu'il est d'usage actuellement d'attribuer au fluor, nous remarquons d'énormes différences.

1° Au point de vue osseux :

Si certaines des lésions humaines furent observées chez le cobaye (épaississement des os du crâne, par exemple), le plus souvent ce sont des différences que

nous notons : les travées osseuses ne disparaissent pas, la cavité médullaire ne se rétrécit pas, jamais nous n'avons vu de calcification artérielle, pas même ligamentaire, jamais de fractures spontanées, et les os des extrémités sont atteints les premiers. Nos os sont cassants comme chez l'homme, mais, au lieu d'être très lourds, ils sont très légers et flottent sur l'eau.

2° *Au point de vue dentaire :*

Nos dents ne deviennent pas jaunâtres et surtout jamais nous n'avons vu l'émail tacheté, si caractéristique, jamais d'îlots blanchâtres ni l'aspect en tonnelet. Nos lésions dentaires apparaissent tardivement, lorsque tout ou presque tout le squelette est fixé. Jamais nous n'avons vu de carie ni de déchaussement des dents, au contraire, les rebords alvéolaires sont très puissants. Un seul fait concorde : l'usure rapide.

Ces divergences sont-elles dues au régime strictement herbivore du cobaye, seul animal ayant servi à nos expériences, ou des impondérables chimiques interviennent-ils en pathologie humaine pour modifier si complètement les données de l'expérimentation ? C'est ce que l'avenir nous dira peut-être.

BIBLIOGRAPHIE

- BLAIZOT. — Toxicité et emploi thérapeutique du fluorure de sodium (*Compte rendu de la Société de Biologie*, 1903).
- J. CHANELES. — Estudios sobre el fluo y la fluorosis experimental (*Revista Odontologica*, Febrero de 1930, n° 14, p. 87).
- Natudios sobre el fluo y la fluorosis experimental (VII). (*Revista Odontologica*, Febrero de 1930, n° 14, p. 90).
- Estudios sobre el fluor y la fluorosis experimental (*Rev. Odont.*, n° 4, abril de 1930, p. 297).
- MAC CLURE et MITCHELL. — Effect of fluorine on calcium metabolism of albino rats and composition of bone (*J. Biol. Chem.*, janvier 1931, p. 297).
- Effect of calcium fluoride and phosphate rock on calcium retention of young frowing (*J. Agric. Research*, 42 : 363-379; 15 mars 1931).
- H. CRISTIANI et R. GAUTIER. — *Société de Biologie*, 24 janvier 1925, 28 mars 1925. 9 mai 1925, 17 octobre 1925.
- H. CRISTIANI et CHAUSSE. — *Société de Biologie*, 27 mars 1926. 5 juin 1926, 12 février 1927, 26 mars 1927.
- H. CRISTIANI. — *Société de Biologie* : Nombreuses publications en 1930, 1931, 1932.
- L. GOLDENBERG. — Accion del fluoruro de sodio sobre el metabolismo basal de la rate (*Rev. Soc. Argent. de Biol.*, 6 : 164-184, 1930. Aussi : *C. R. Soc. Biol.*, 104 : 1031, 1032, 11 juillet 1930).

- L. JANAUD. — Contribution à l'étude toxicologique de fluorures et fluosilicates alcalins (*Thèse de Paris*, 1923, n° 251).
- E.-M. LANTZ, M.-C. SMITH. — Effect of fluorine on calcium and phosphorus metabolism in albino rata (*Am. J. Physiol.*, 109 : 645-654, octobre 1934).
- H. MOISSAN. — Le fluor et ses composés, un vol. in-8, Paris, Steinheil, 1900, 396.
- H. VELU. — Troubles dus aux phosphates naturels et cachexie fluorique due au fluorure de calcium. *Comptes Rendus Soc. de Biol.*, 108 : 635-637, 13 novembre 1931.
- Fluorure de calcium et cachexie fluorique expérimentale chez le rat blanc (*Comptes Rendus Soc. de Biol.*, 108 : 377, 379, 23 octobre 1931).
- Dystrophie dentaire des mammifères des zones phosphatées et fluorose chronique (*C. R. Soc. Biologie*, 21 novembre 1931).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION ET PLAN.....	11
 PREMIÈRE PARTIE TOXICITÉ BRUTE DES DÉRIVÉS DU FLUOR	
DIVISION I. — <i>Détermination des doses mortelles</i>	15
CHAPITRE I. — Règne végétal	17
1° Influence du fluor sur la croissance des racines d'allium cepa	17
2° Germination des graines de cresson alénois	19
3° Pousse des graines en pleine terre	22
CHAPITRE II. — Paramécie	25
CHAPITRE III. — Animaux à sang froid	27
1° Poissons	27
2° Grenouilles	31
a) Absorption cutanée	31
b) Injection dans le sac lymphatique dorsal	33
CHAPITRE IV. — Animaux à sang chaud	37
1° Cobaye	37
a) <i>Voie buccale</i>	37
1) Signes cliniques	38
— Fluorures alcalins, acide fluorhydrique, bi- fluorures	38
— Acide fluosilicique, fluosilicates solubles, fluotitanate de potassium	38
— Fluorures et fluosilicate insolubles	39
2) Lésions macroscopiques	39
3) Doses mortelles	40
b) <i>Voie sous-cutanée</i>	41

1) Signes cliniques	41
— Fluorures solubles, acide fluorhydrique et bifluorures	41
— Fluorures insolubles	42
— Fluosilicates insolubles	42
2) Lésions macroscopiques	42
3) Doses mortelles	43
c) Voie intrapéritonéale	44
1) Signes cliniques	44
2) Lésions macroscopiques	44
3) Doses mortelles	45
d) Voie intracardiaque	45
1) Signes cliniques	46
2) Lésions macroscopiques	46
3) Doses mortelles	46
2° Lapin	48
Indications	48
Etude du fluorure de calcium	48
a) Voie intraveineuse	49
1) Signes cliniques	49
2) Lésions macroscopiques	49
3) Doses mortelles	50
4) Mode d'action	50
— Fixation sur le tissu pulmonaire	50
— Défixation	51
Etude graphique	51
— Injections non mortelles	51
— Injections mortelles	51
b) Voie intra-artérielle	52
Etude graphique	52
— Injections non mortelles	52
— Injections mortelles	53
DIVISION II. — Etude des variations de la toxicité du FNa chez le cobaye	55
CHAPITRE I. — Variations dues aux conditions physiolo- giques	57

1° Influence de l'âge et du poids	57
a) La première semaine	57
b) Le poids	58
2° Influence de la race	59
3° Influence du sexe	59
a) Femelle non gravide	59
b) Femelle gravide	59
c) Au lendemain de la mise-bas	59
d) Au cours de l'engorgement mammaire	59
e) Avortement	60
4° Influence de la fatigue	60
a) Aussitôt l'arrivée	60
b) Cinq heures après l'arrivée	60
c) Dix heures après l'arrivée	60
5° Influence du régime	61
a) Régime diminué	61
b) Diète hydrique	61
c) Jeûne absolu	62
CHAPITRE II. — Variations dues à certaines conditions pathologiques	63
1° Post-partum pathologique	63
2° Cobayes intoxiqués	63
a) Par les dérivés fluorés	64
— Voie gastrique	64
— Voie sous-cutanée	64
b) Par l'alcool	64
CHAPITRE III. — Variations en rapport avec le mode d'intoxication	67
1° Influence du véhicule	67
a) Milieu bicarbonaté sodique	67
b) Milieu aqueux physiologique	67
c) Suspension huileuse	68
d) Milieu alcoolique	68
e) Essais de neutralisation par Cl^2Ca	68
— Extemporément	69
— Ingestion préalable de Cl^2Ca	69
— Ingestion ultérieure de Cl^2Ca	69

2° Influence de la concentration	69
a) Voie buccale	70
b) Voie sous-cutanée	70
c) Voie intracardiaque	71
d) Voie intrapleurale	71
e) Voie intrapéritonéale	72
Tableau d'ensemble	73
CHAPITRE IV. — Intoxications progressives	75
1° Fluorures alcalins	75
2° Fluorures alcalino-terreux	76
3° Bifluorures	77
4° Acide fluosilicique et fluosilicates	78
CHAPITRE V. — Phénomène d'accoutumance	81
Accoutumance directe et accoutumance indirecte	81
1° Accoutumance par voie gastrique	81
a) Directe	82
— Conditions	82
— Cas particuliers	83
b) Indirecte	84
2° Accoutumance sous-cutanée	85
a) Directe	85
b) Indirecte	86
3° Accoutumance intrapleurale	87
a) Directe	87
b) Indirecte	87
4° Accoutumance intrapéritonéale	88
a) Directe	88
b) Indirecte	88
5° Accoutumance intracardiaque	89
a) Directe	89
b) Indirecte	90
Vue d'ensemble sur la toxicité brute des dérivés du Fluor	93

DEUXIÈME PARTIE

INTOXICATIONS CHRONIQUES DUES AUX DÉRIVÉS DU FLUOR

Exposé	96
CHAPITRE I. — Intoxications chroniques	97
1° Fluorures alcalins	97
2° Fluorures alcalino-terreux	98
3° Fluorures des groupes restants	98
4° Bifluorures	99
5° Fluosilicates	100
CHAPITRE II. — Fluorose calcique	103
I. Fluorose calcique par voie buccale	104
<i>Conditions d'intoxication</i>	104
a) Influence de la dose	104
— Faibles doses	104
— De 10 à 30 mmgr. par jour	104
— Dose maximum assimilable	105
b) Facteurs accessoires d'intoxication	105
— Heure d'ingestion	105
— Poids de l'animal	105
— Concentration	105
— Nature du produit	105
— Fractionnement des doses	105
— Arrêt de l'intoxication	105
— Grossesse	106
c) Influence de l'adjonction d'autres sels	106
— Sels de calcium	107
Phosphates mono, bi et tricalcique	107
Chlorohydrophosphate de chaux	107
Chaux éteinte. — Chlorure de Calcium	108
Carbonate, silicate, sulfate de calcium	108
Peroxyde de calcium	108
— Sels de magnésium	108
Chlorure de magnésium	108
Fluorure de magnésium	109
<i>Lésions caractéristiques de l'intoxication</i>	109
a) Lésions osseuses	109
b) Lésions dentaires	111
— Incisives	111
— Molaires	111

c) Lésions somatiques	113
II. Fluorose calcique par voie parentérale.	114
<i>Fluorose calcique par voie sous-cutanée</i>	114
a) Injections quotidiennes	114
— Allure clinique. Doses. Lésions	115
b) Injections espacées	117
— Tous les 5 à 10 jours	118
Evolution clinique. Lésions	118
— Cobayes de même portée	118
— Arrêt des injections	119
c) Injection unique	120
— Allure clinique. Doses. Lésions	121
<i>Fluorose calcique par voie intrapéritonéale</i>	122
— Allure clinique. Difficultés	123
— Doses	123
— Lésions	123
CHAPITRE III. — Fluorose magnésienne	125
1° Fluorose magnésienne par voie buccale	125
— Allure clinique. Doses. Lésions	126
2° Fluorose magnésienne par voie sous-cutanée	127
CHAPITRE IV. — Fluorose strontique	129
CHAPITRE V. — Fluorose sodique	133
Rappel de travaux	133
Allure clinique. Doses	134
Lésions osseuses et dentaires	135
CHAPITRE VI. — Données expérimentales et données cliniques	137
— Au point de vue osseux	137
— Au point de vue dentaire	138
BIBLIOGRAPHIE.	139
TABLE DES MATIÈRES	141

Vu :

Nancy, le 23 Juin 1938.

Le Président de Thèse :

P. SIMONIN.

Vu et approuvé :

Nancy, le 24 Juin 1938

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 25 Juin 1938.

Pour le Recteur de l'Académie,

Le Doyen Délégué,

R. CORNUBERT.

